

**DIE BEHANDLUNG NEUROLOGISCHER
AUTOIMMUNERKRANKUNGEN MIT
DUCTUS THORACICUS-DRAINAGE UND
ANTILYMPHOZYTENGLOBULIN
NACH DEM SCHEMA DER
„MAXIMALEN IMMUNSUPPRESSION“**

Klaus Coulin

1976

Aus dem Institut für Chirurgische Forschung
(Vorstand: Prof. Dr. Dr. h.c. W. Brendel) an der Chirurgischen Klinik
(Direktor: Prof. Dr. G. Heberer) der Universität München

DIE BEHANDLUNG NEUROLOGISCHER AUTOIMMUNERKRANKUNGEN MIT DUCTUS THORACICUS-DRAINAGE UND ANTILYMPHOZYTENGLOBULIN NACH DEM SCHEMA DER "MAXIMALEN IMMUNSUPPRESSION".

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München



vorgelegt von

Klaus Coulin

aus

Burghausen

1976

Mit Genehmigung des Fachbereiches Medizin der Universität München

Berichterstatter:

Prof.Dr.Dr.h.c. W. Brendel

Mitberichterstatter:

Priv.Doiz.Dr. J. Seifert

Dekan:

Prof.Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung:

23.11.1976



Handwritten: *Handwritten title or header text, mostly illegible.*

Handwritten: *First paragraph of text, mostly illegible.*

Handwritten: *Second paragraph of text, mostly illegible.*

Handwritten: *Third paragraph of text, mostly illegible.*

Handwritten: *Fourth paragraph of text, mostly illegible.*

Handwritten: *Fifth paragraph of text, mostly illegible.*

Handwritten: *Sixth paragraph of text, mostly illegible.*

Handwritten: *Seventh paragraph of text, mostly illegible.*

Handwritten: *Eighth paragraph of text, mostly illegible.*

Handwritten: *Ninth paragraph of text, mostly illegible.*

Meinen Eltern gewidmet

Ergebnisse dieser Arbeit wurden zum Teil bereits in folgenden Publikationen veröffentlicht:

- BRASS, B., THEML, H., BACKMUND, H., LOB, G., SEIFERT, J., BRENDDEL, W. & SPELSBERG, F.:
Drainage des Ductus thoracicus beim Menschen. Med. Klinik 68 (1973), 1399-1404.
- BRENDDEL, W., SEIFERT, J. & LOB, G.:
Effect of "Maximum Immune Suppression" with Thoracic Duct Drainage, ALG, Azathioprine and Cortisone in Some Neurological Disorders. Proceed. Royal Soc. Med. 65, Nr. 6 (1972), 531.
- FRICK, E., ANGSTWURM, H. & SPÄTH, G.:
Immunsuppressive Therapie der Multiplen Sklerose. 1. Vorläufige Mitteilung der Behandlungsergebnisse mit Azathioprine und Antilymphozytenglobulin. Münch. Med. Wschr. 7 (1971), 211.
- FRICK, E., ANGSTWURM, H., STRAUSS, G.:
Immunsuppressive Therapie der multiplen Sklerose. 2. Mitteilung: Kritischer Bericht über allgemeine Erfahrungen. Münch. Med. Wschr. 116 (1974), 1987.
- FRICK, E., ANGSTWURM, H., STRAUSS, G.:
Immunsuppressive Therapie der multiplen Sklerose. 3. Mitteilung: Eigene Behandlungsergebnisse mit Azathioprin und Antilymphozytenglobulin. Münch. Med. Wschr. 116 (1974), 2105.
- FUCHS, J.:
Über die Behandlung der Sympathischen Ophthalmie mit Antilymphozytenserum. Klin. Monatsbl. Augenheilk. 154 (1969), 777.
- LOB, G., LIEBICH, H.G., SEIFERT, J., COULIN, K., WALTER, P. & BRENDDEL, W.:
Thoracic Duct Drainage in Autoimmune Diseases, Protein Substitution, Lymph Kinetik and Cell Ultra Structure. 4th Internat. Congress of Lymphology, Tucson U.S.A. March 6-10, 1973.
- LOB, G., LIEBICH, H.G., SEIFERT, J., RING, J., COULIN, K., SPELSBERG, F., WALTER, P. & BRENDDEL, W.:
Ductus thoracicus-Drainage beim Menschen. Veränderungen der Lymphzellen und Proteinfractionen. Anatomischer Anzeiger. (In Press.)
- LOB, G., LIEBICH, H.G., SEIFERT, J., RING, J., COULIN, K., WALTER, P. & BRENDDEL, W.:
Ductus thoracicus-Drainage beim Menschen, Veränderungen der Lymphzellen und Proteinfractionen. Kongress der Anat. Gesellschaft, Kiel 1974.

- PRINDULL, G., HOTES, C., MEYER, H.-J., RICHTERING, I.:
Behandlung einer Autoimmunerkrankung des Auges mit Antilymphozytenserum in Kombination mit Prednisolon, Azathioprin, Aldosteron und Spirolactone. Dtsch. med. Wschr. 95 (1970), 1781.
- RING, J., SEIFERT, J., LOB, G., COULIN, K., ANGSTWURM, H., FRICK, E., BRASS, B., MERTIN, J., BACKMUND, H. & BRENDEL, W.:
Intensive Immunsuppression in the Treatment of Multiple Sclerosis. Lancet (1974), 1093.
- RING, J., SEIFERT, J., LOB, G., COULIN, K. & BRENDEL, W.:
Humanalbuminunverträglichkeit: Klinische und immunologische Untersuchungen. Klin. Wschr. 52 (1974), 595.
- RING, J., SEIFERT, J., LOB, G., COULIN, K., SPELSBERG, F., PICHLMAIER, H. & BRENDEL, W.:
Veränderungen des Wasser-, Elektrolyt- und Eiweißshaushaltes während immunsuppressiver Behandlung durch Drainage des Ductus thoracicus am Menschen. Verh. Dtsch. Gesellsch. Inn. Med. Wiesbaden (1974).
- RING, J., SEIFERT, J., LOB, G., LAND, W., COULIN, K. & BRENDEL, W.:
Zum Risiko einer ALG-Therapie. Mögliche Nebenwirkungen, Prophylaxe und Behandlung. Klin. Wschr. 51 (1973), 487.
- SEIFERT, J., RING, J., LIEBICH, H.G. LOB, G., COULIN, K., SPELSBERG, F., PICHLMAIER, H. & BRENDEL, W.:
73. Die Drainage des Ductus thoracicus als Chirurgischer Beitrag zur immunsuppressiven Therapie. Langenbecks Arch. Chir. Suppl. Chir. Forum (1974), 329.

Behandelnde Ärzte und Kliniken:

- | | | |
|----|--|---|
| 1. | Prof. FRICK, Dr. ANGSTWURM
Dr. SPÄTH, Dr. SIMON, Dr. MÜLLER | Neurologische Universitäts-
klinik, München |
| 2. | Dr. BACKMUND, Dr. BRASS,
Dr. MERTIN | Klinik des Max-Planck-
Instituts für Psychiatrie,
München |
| 3. | Prof. STUHLFAUTH, Dr. WOLLER | Kreiskrankenhaus Starnberg |
| 4. | Prof. FUCHS, Dr. BRÄUTIGAM,
Dr. BERGER | Augenklinik des Katharinen-
hospitals, Stuttgart |
| 5. | Dr. PRINDULL, Dr. HOTES,
Dr. RICHTERING, Dr. MEYER | Augenklinik und Kinder-
klinik der Universität,
Göttingen |
| 6. | Prof. LUND | Augenklinik der Universität,
München |

Elektronenmikroskopische Untersuchungen wurden von
Dr. H.G. LIEBICH am Institut für Histologie und Em-
bryologie der Tiere der Universität München durch-
geführt.

GLIEDERUNG

A.	EINLEITUNG	Seite 1
B.	PATIENTEN, DIAGNOSEN, VORBEHANDLUNG UND THERAPIESCHEMA	12
1.	Patienten, Diagnosen und Indikation	12
2.	Vorbehandlung der Patienten	13
3.	Schema der "maximalen Immunsuppression"	14
4.	Durchführung der Behandlung	17
4.1.	Ductus thoracicus-Drainage	17
4.2.	Durchführung der ALG-Behandlung	18
4.3.	Laborkontrollen und klinische Über- wachung des Verlaufs	19
C.	ERGEBNISSE	
1.	Operationsbefunde und Laborwerte bei Ductus thoracicus-Drainage	24
1.1.	Operation und Situs	24
1.2.	Lymphkinetik und Zellen in der Lymphe	25
1.3.	Veränderungen im weissen Blutbild	32
1.4.	Rotes Blutbild und Thrombozyten	33
1.5.	Laborwerte in Serum und Lymphe	34
1.6.	Kreislaufsituation und Körpertemperatur	40
2.	Laborwerte während ALG-Behandlung	41
2.1.	Lymphozyten	41
2.2.	Leukozyten	46
2.3.	Rotes Blutbild	47
2.4.	Laborwerte im Serum	48
2.5.	Kreislaufsituation und Körpertemperatur	50
3.	Klinisch neurologische Befunde	52
3.1.	Befunde bei den demyelinisierenden Erkrankungen	52
3.2.	Befunde bei myatropher Lateralsklerose	63
3.3.	Befunde bei Myasthenia gravis	63
3.4.	Befunde bei sympathischer Ophthalmie	63

4.	Nebenwirkungen und Komplikationen	67
4.1.	Im Zusammenhang mit der Ductus thoracicus-Drainage aufgetretenen Probleme	67
4.2.	Nebenwirkungen und Komplikationen während ALG-Behandlung	73
D.	DISKUSSION	75
E.	ZUSAMMENFASSUNG	93
F.	LITERATURVERZEICHNIS	95

A. EINLEITUNG

Zu Beginn soll kurz dargestellt werden, warum bestimmte neurologische Krankheiten als Autoimmunerkrankungen aufgefasst werden können und weshalb bei diesen Krankheiten eine äusserst stark wirksame immunsuppressive Behandlung aussichtsreich erschien.

1. Demyelinisierende Erkrankungen

Unter diesen Begriff fallen zwei verwandte Krankheitsbilder, die Encephalomyelitis diffusa, auch "SCHILDER'sche Krankheit" genannt (im folgenden ED abgekürzt) und die Multiple Sklerose (MS). Die Bezeichnung MS soll dem internationalen Sprachgebrauch folgend hier beibehalten werden, obwohl für den deutschen Sprachraum die Bezeichnung Encephalomyelitis disseminata empfohlen wird (Lit. 117). Die ED unterscheidet sich im klinischen Ablauf und pathologisch-anatomisch nur wenig von manchen Verlaufsformen der MS, so dass beide Krankheiten von einigen Autoren nur als unterschiedliche Manifestation des gleichen pathologischen Prozesses betrachtet werden (Lit. 4, 68, 108, 130, 145, 175, 176). Deshalb erschien die Annahme berechtigt, für beide Krankheitsbilder zumindest ähnliche immunpathologische Vorgänge verantwortlich zu machen.

Die Ätiologie, also der eigentliche Auslöser der demyelinisierenden Erkrankungen ist bis heute nicht bekannt. Eine bevorzugte Stelle in der Diskussion nimmt als exogener Faktor die Virus-Theorie ein, z.B. wird an eine slow-virus-Infektion gedacht (Lit. 2, 31, 36, 41, 65, 122, 123, 147, 161, 185). Es werden aber auch endogene Faktoren diskutiert, wie genetische Defekte im Immunsystem, auf die ein signifikant häufigerer Nachweis von HL - A 3 und HL - A 7 bei MS-Patienten gegenüber gesunden Normalpersonen hinzudeuten scheint (Lit. 6, 20, 74), auch eine angedeutete familiäre

Häufung der Krankheit könnte dafür sprechen (Lit. 119). Aber auch in Richtung Stoffwechselerkrankungen ergeben sich Hinweise aufgrund nicht der Norm entsprechender Zusammensetzung der Fettsäuren im Serum (Lit. 13, 115, 116, 167) und in den Lipiden des ZNS (Lit. 60, 72).

Es erscheint nicht ausgeschlossen, dass die verschiedensten Ursachen den gleichen immunpathologischen Prozess in Gang bringen könnten, wie dies für die Virusätiologie von BRODY (Lit. 31) angedeutet und von SCHULLER et al. (Lit. 155) etwas genauer ausgeführt wurde: Eine 1. Phase als lokale Immunreaktion z.B. auf ein Virus innerhalb des ZNS und eine 2. Phase als generalisierte Antikörperproduktion ausserhalb des ZNS als autoimmunologischer Prozess, der eventuell erst klinisch fassbare Symptome verursacht.

So spekulativ diese Gedanken zur Ätiologie auch erscheinen mögen, ist man sich doch darüber einig, dass beim Ablauf des einmal in Gang gekommenen demyelinisierenden Prozesses zelluläre Antikörper eine bedeutendere Rolle spielen. Im Blut von MS-Patienten werden immunkompetente mononukleäre Leukozyten gefunden, die in Gewebskulturen Markscheidengewebe und Gliazellen angreifen und zerstören können (Lit. 9, 18, 19, 49, 50, 51, 52, 53, 62, 67, 109, 136). Weitere zelluläre Antikörper lassen sich in vitro erzeugen durch Transformation der Lymphozyten von MS-Patienten mit Hilfe des sogenannten encephalitogenen Faktors, eines Proteins aus den Markscheiden (Lit. 11, 34, 56, 57, 69, 91, 163).

Die Beteiligung humoraler Antikörper beim Ablauf des demyelinisierenden Prozesses ist nicht gesichert, jedoch kann das Auftreten komplementbindender und praezipitierender Antikörper gegen Hirngewebe als Zeichen für Autoimmunisierungsvorgänge gewertet werden. Eventuell besitzen einige der neu gebildeten Immunglobuline auch protektive Funktion. Daneben tritt in Serum und Liquor von MS-Patienten ein Immunglobulin G auf, das als demyelinisierender Faktor bezeichnet wird und in Gewebskulturen nach Komplementzusatz Markscheiden- und Gliagewebe zerstört. Dieses Ergebnis lässt sich allerdings auch

mit Serum von Patienten erzielen, die infolge von Ischämien oder physikalischen Traumen an neurologischen Erkrankungen leiden. Dies legt die Vermutung nahe, dass die beobachteten humoralen Faktoren eher die Folge der bei den demyelinisierenden Erkrankungen auftretenden Defekte sein könnten, als deren Ursache (Lit. 5, 14, 15, 16, 17, 22, 23, 42, 105, 149).

Zahlreiche Parallelen zur MS zeigt die Experimentelle Allergische Encephalitis (EAE), die im Tierversuch als Modellkrankheit zur Erforschung immunpathologischer Mechanismen im ZNS dient (Lit. 3, 5, 33, 34, 50, 61, 62, 63, 76, 142, 143, 144, 166, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 189). Bei dieser tierexperimentellen Krankheit konnten mit Immunsuppressiva, vor allem mit Antilymphozytenglobulin (ALG*) eindeutige Behandlungserfolge erzielt werden (Lit. 7, 70, 81, 82, 83, 89, 90, 146, 183, mit ACTH: 94, 118, mit Ductus thoracicus-Drainage: 110).

Zusammen mit den vorher dargestellten Überlegungen liessen diese experimentellen Befunde Therapieversuche an MS-Patienten mit ALG sehr aussichtsreich erscheinen, zumal ALG bei zahlreichen Organtransplantationen auch am Menschen eine äusserst starke immunsuppressive Wirkung und bei einigen nicht neurologischen Autoimmunerkrankungen ebenfalls am Menschen eine überraschend positive Beeinflussung des Heilungsprozesses bei vergleichsweise geringen Nebenwirkungen gezeigt hatte (Lit. 8, 27, 28, 29, 37, 80, 93, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 156, 159, 169, 170, 183).

* In der Abkürzung ALG soll im folgenden auch das anfangs verwendete Antilymphozytenserum (ALS) eingeschlossen sein, soweit es keine Abweichungen vom ALG zeigte oder seine Besonderheiten nicht besonders hervorgehoben werden sollen.

2. Myatrophe Lateralisklerose

Die Myatrophe Lateralisklerose (MALS) spielt sich als degenerativer Prozess ab, bei dem die BETZ'schen Riesenzellen in der Hirnrinde, die Motoneurone des Hirnstammes, die motorischen Vorderhornzellen des Rückenmarks und in einigen Fällen auch die Purkinje-Zellen des Kleinhirns zugrunde gehen. Wenn auch die Ätiologie nicht ganz geklärt ist - es werden 4 Typen von MALS beschrieben, die mit hereditären Faktoren (Lit. 48, 64, 165), mit toxischen oder Ernährungsfaktoren (Lit. 47, 193) oder mit slow-virus-Infekten in Zusammenhang gebracht werden (Lit. 32, 43, 151) - so legt doch die Tatsache, dass nur ein bestimmter Zelltyp angegriffen wird, die Vermutung nahe, dass es sich hier um ein auto-aggressives immunologisches Geschehen handeln könnte (Lit. 35).

Bei histopathologischen Untersuchungen wurden in den betroffenen Gebieten des Rückenmarks lymphozytäre Infiltrate gefunden, eine Sensibilisierung dieser Lymphozyten gegen die oben erwähnten grossen Zellen des motorischen Systems liess sich nicht eindeutig nachweisen. Bislang konnte man die Krankheit auch nicht durch Transfer von Zellen übertragen (Lit. 32, 152). Im Serum der Patienten wurden zytotoxische Autoantikörper gefunden, die allerdings nicht krankheitsspezifisch waren (Lit. 15, 16, 32, 152). Neuerdings gelang es jedoch WOLFGRAM & MYERS (Lit. 190) zu zeigen, dass das Serum von MALS-Patienten in Gewebskulturen einen zytotoxischen Effekt auf die motorischen Vorderhornzellen der Maus auszuüben vermag, der sich mit dem Serum anderer an degenerativen neurologischen Erkrankungen leidender Patienten nicht hervorrufen lässt (vgl. auch Lit. 112).

3. Myasthenia gravis

Eine autoimmunologische Pathogenese der Myasthenie wurde

schon 1960 von SIMPSON (Lit. 160) zur Diskussion gestellt; er ging dabei unter anderem von der Beobachtung aus, dass bei Myastheniepatienten besonders häufig Thymome und bösartige Geschwülste des Thymus, bzw. bei bestimmten Patienten (jungen Frauen) Thymushyperplasien mit Keimzentren gefunden werden (Lit. 189). Weiter fiel auf, dass sich Myasthenien ausser an der quergestreiften Muskulatur auch am Herz, an der Schilddrüse und am Thymus manifestieren können, also an Organen mit einer gewissen Antigengemeinschaft. Histopathologisch wurden im Muskel- und Schilddrüsengewebe von Myastheniepatienten Lymphorrhagien gefunden, tierexperimentell gelang es, durch Übertragung solcher Lymphozyten entsprechende Gewebsläsionen zu erzeugen (Lit. 113).

Im Serum von Myastheniepatienten fand sich ein zytolytischer, die Zelloberflächen schädigender Faktor (Lit. 120, 121). Ebenfalls im Serum stellten STRAUSS et al. (Lit. 164) Autoantikörper gegen Muskelgewebe fest, sie gehören zum IgG und heften sich an den A-Bändern der quergestreiften Muskulatur fest, aber auch an Thymus- und Schilddrüsenepithel (Lit. 21, 40, 133, 134, 135, 171, 172, 173). Eine für Myasthenie hochgradige Spezifität dieser Autoantikörper konnte von FISCHER et al. (Lit. 44) nachgewiesen werden, es gelang auch, Beziehungen zum klinischen Verlauf herzustellen. Diese hochgradige Spezifität verleiht den humoralen Antikörpern eine grössere Bedeutung in der Pathogenese der Myasthenie als nur die eines Indikators für autoimmunologische Prozesse, wie dies vorher bei der MS dargestellt wurde. Trotzdem wird man den humoralen Antikörpern keine tragende Rolle in der Pathogenese zuschreiben können, da eine passive Übertragung der Krankheit durch antikörperhaltiges Serum bisher nicht möglich war.

Eine Bestätigung für die Richtigkeit der Annahme eines autoimmunologischen Geschehens bei der Myasthenie bringen Berichte über eindeutige Behandlungserfolge durch Immunsuppression (Lit. 113, 114).

4. Sympathische Ophthalmie

Ausgelöst durch eine perforierende Verletzung und anschließende Entzündung eines Auges wird die Sympathische Ophthalmie auf hämatogenem Weg auf das andere unverletzte Auge übertragen und führt in der Regel innerhalb weniger Wochen zur völligen Erblindung.

Zelluläre Infiltrationen und nachfolgende Gewebsschäden wurden schon früher beschrieben (Lit. 187, 192), eine zellständige Sensibilisierung gegen Augengewebe konnte von MARAK et al. (Lit. 107) und WONG et al. (Lit. 191) als spezifisch für die sympathische Ophthalmie nachgewiesen werden. Wenn auch über die Möglichkeit zellulärer Autoimmunreaktionen bei chronischer phakogener Uveitis berichtet wird und nach PRINDULL eine differentialdiagnostische Abgrenzung beider Krankheitsbilder oft unmöglich ist (Lit. 39, 132) - da beide am gleichen Auge vorkommen können - so hat dies für die Indikation einer immunsuppressiven Therapie keine unterschiedlichen Konsequenzen. Einen weiteren Grund für die Annahme eines autoimmunologischen Prozesses bei der sympathischen Ophthalmie liefert das Auftreten komplementbindender und praezipitierender Autoantikörper (Lit. 174, 187). Eine gewisse Bestätigung für die Richtigkeit dieser Überlegungen erbringen die seit Einführung der Kortikosteroidtherapie berichteten Erfolge (Lit. 66, 106), auch gelang es LAZAR et al. (Lit. 88), eine experimentelle Uveitis beim Kaninchen durch entsprechendes Antilymphozytenserum zu verhindern.

Da bei den verschiedenen Krankheiten möglicherweise humorale Faktoren ebenso wie zelluläre Antikörper unterschiedlichen Einfluss auf den Krankheitsverlauf nehmen können, wurde ein Therapieplan entwickelt, der sich gegen beide Komponenten der Immunreaktion richtet und nicht zuletzt deshalb eine äusserst starke Immunsuppression erwarten lässt. Im einzelnen kamen Antilymphozytenglobulin, Drainage des Ductus thoracicus,

Kortikosteroide und Azathioprine zur Anwendung. Die Behandlung wurde in enger Zusammenarbeit mit dem Institut für Chirurgische Forschung in verschiedenen Kliniken durchgeführt, insgesamt wurden 28 Patienten mit neurologischen und 3 Patienten mit einer ophthalmologischen Erkrankung einer Behandlung nach dem Schema der "maximalen Immunsuppression" unterzogen. Die gewonnenen Erfahrungen wurden für die vorliegende Arbeit soweit als möglich zusammengetragen und sollen damit einheitlich zusammengefasst zugänglich gemacht werden.

Tabelle 1

Patienten und Diagnosen

Pat.	Geschlecht	Alter bei Beginn der Behandlung (Jahre)	Krankheitsdauer bis zum Beginn der Behandlung (Jahre; Monate)
<u>Demyelinisierende Erkrankungen</u>			
- Multiple Sklerose			

schubförmig			
1. A. F.	m.	22	0; 8
2. N. J.	f.	37	4; 0
3. S. E.	m.	48	4; 6
4. W. E.	f.	29	3; 6
5. G. A.	f.	22	3; 6
6. R. W.	m.	27	3; 11
7. B. L.	f.	31	4; 9
8. G. H.	m.	38	0; 5
9. U. K.	m.	31	6; 0
10. Ü. I.	f.	44	23; 0
11. S. M.	f.	36	1; 9
12. E. W.	m.	42	11; 0
13. F. H.	m.	28	1; 8
14. H. H.	f.	47	20; 0
15. B. H.	m.		

Forts. auf d. folgend. Seite

Fortsetzung Tabelle 1

Pat.	Geschlecht	Alter bei Beginn der Behandlung (Jahre)	Krankheitsdauer bis zum Beginn der Behandlung (Jahre; Monate)
chronisch progredient			
16. R. M.	m.	26	1; 0
17. P. H.	m.	36	15; 0
18. K. H.	m.	40	24; 0
19. S. F.	m.	50	8; 0
20. B. E.	m.	58	20; 6
21. G. H.	m.	47	7; 0
22. H. H.	f.	35	4; 6
23. B. H.	f.	55	4; 0
- Encephalomyelitis diffusa			
24. B. M.	f.	23	1; 0
25. S. S.	f.	35	2; 10
Myatrophe Lateralisclerose			
26. F. A.	m.	34	1; 10
27. G. H.	m.	35	2; 0
Myasthenia gravis			
28. St. G.	f.	40	
Sympathische Ophthalmie			
29. K. D.	m.	13; 6	9; 8
30. R. J.	m.	8	0; 10
31. G. W.	m.	28	9; 0

Tabelle 2

Vorbehandlung der Patienten

Anzahl der Patienten	vorbehandelt mit Azathioprine	Kortikosteroiden	ACTH	Spironolactone	Sonst.
<u>Demyelinisierende Erkrankungen:</u>					
2	x				
1	x		x		
3	x	x			
1	x	x			Ultra-schall
6		x			
1		x	x		
1			x		
2			x	x	
1				x	
1	x			x	Human-ALG
19 Patienten mit Vorbehandlung					
6 Patienten ohne Vorbehandlung					
<u>Myatrophe Lateralsklerose:</u>					
2 Patienten ohne Vorbehandlung					
<u>Myasthenia gravis:</u>					
1 Patientin mit Vorbehandlung					
<u>Sympathische Ophthalmie:</u>					
1	x	x	x		Pyrido-stigmin
1					Atropin, Tetracyclin
1		x			Tanderil, Penicillin
3 Patienten mit Vorbehandlung					
Insgesamt:					
23 Patienten mit Vorbehandlung					
8 Patienten ohne Vorbehandlung					

PATIENTEN MIT DEMYELINISIERENDEN ERKRANKUNGEN

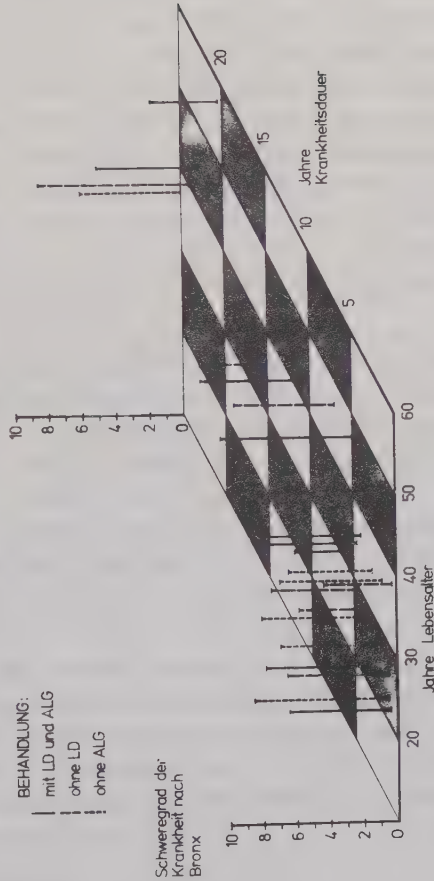


Abb. 1:
Dargestellt sind die Patienten mit demyelinisierenden Erkrankungen nach Alter und Krankheitsdauer, die Höhe der Säulen gibt den Schweregrad der Krankheit nach der BRONX - scale an.

B. PATIENTEN, DIAGNOSEN, VORBEHANDLUNG UND THERAPIESCHEMA

1. Patienten, Diagnosen und Indikation

Die Auswahl der Patienten wurde im wesentlichen nach folgenden Gesichtspunkten vorgenommen: Es sollten nur solche Patienten behandelt werden, bei denen aufgrund objektivierbarer deutlich ausgeprägter neurologischer Störungen eine sichere Diagnose gestellt werden konnte, nach Möglichkeit sollte die Krankheit aber noch nicht bis zur Bettlägerigkeit geführt haben. Andere Behandlungsmethoden sollten erfolglos versucht worden sein und der Krankheitsprozess sollte mindestens einige Wochen vor Therapiebeginn keine Remissionstendenzen gezeigt haben. Ausgeschlossen waren Patienten mit Begleiterkrankungen, die möglicherweise das ZNS in Mitleidenschaft hätten ziehen können, wie z.B. Kollagenosen, haematologische Erkrankungen, Embolien oder Diabetes mellitus.

Als absolute Kontraindikation für das Schema der "maximalen Immunsuppression" galten: 1. Kurz zurückliegende Magenulcus-anamnese, 2. Leberschäden, 3. Blut- oder Thrombozytenerkrankungen, 4. Diabetes mellitus, 5. Hypertonie, 6. Verdacht auf tumoröse Prozesse, 7. Schwangerschaft. Von einer ALG-Behandlung musste Abstand genommen werden bei 8. Vorliegen einer Niereninsuffizienz oder bei 9. Sensibilisierung gegenüber Pferdeeiweiss, die nach positivem Ausfall der obligaten Intrakutantestung angenommen wurde.

Diesen Kriterien weitgehend entsprechend wurden bis 1972 insgesamt 31 Patienten ausgewählt und behandelt, 25 von ihnen litten an demyelinisierenden Erkrankungen, 2 an MALS, 1 an Myasthenie und 3 an sympathischer Ophthalmie. Einen Überblick über die Patienten gibt die Tabelle 1, die Patienten sind nach Krankheitsbildern zusammengefasst.

Von den 25 Patienten mit demyelinisierenden Erkrankungen war bei

23 die Diagnose MS gestellt worden, diese verlief bei etwa 2/3 schubförmig und bei 1/3 chronisch-progredient; bei 2 Patienten lautete die Diagnose ED, diese Patienten zeigten einen mehr chronisch-progredienten Verlauf. Auf die breit gestreute Altersverteilung, die unterschiedlich langen Vorgeschichten und die sehr differenten Verläufe der MS-Patienten wird in der Diskussion noch genauer einzugehen sein, der jüngste Patient war 22 Jahre und der älteste 58 Jahre alt, das Durchschnittsalter bei Beginn der Immunsuppression lag bei 35,5 Jahren. Die Verläufe erstreckten sich über 5 Monate im kürzesten und 24 Jahre im längsten Fall, im Mittel hatte sich die Erkrankung 7,1 Jahre vor Beginn der immunsuppressiven Behandlung manifestiert. 11 Patienten waren Frauen, 14 Männer. (Vgl. auch Abb.1.)

2. Vorbehandlung der Patienten

Wie die Patienten im Verlauf des einen Jahres, das der Behandlung mit Ductus thoracicus-Drainage oder ALG vorausging, behandelt worden waren, zeigt Tabelle 2. Von 31 Patienten waren 8 ohne Krankheitsspezifische Vorbehandlung geblieben*, 8 waren bereits immunsuppressiv mit Azathioprine vorbehandelt**, an 18 waren Kortikosteroide und/ oder ACTH verabreicht worden***, z. T. in Kombination mit Azathioprine⁺ oder Spironolactone⁺⁺. In einem Fall war Spironolactone allein zur Anwendung gekommen (Pat. 21), bei diesem Aldosteronantagonisten wird eine immunsuppressive Wirkung diskutiert, eine antiphlogistische Wirkung scheint gesichert (Lit. 8, 28, 77). Eine Patientin war sogar mit ALG vom Menschen vorbehandelt worden (Pat. 23), dieses Menschen-Antihumanlymphozytenserum musste aber wegen Unverträglichkeitserscheinungen wieder abgesetzt werden. Detaillierte Unterlagen über diesen Behandlungsversuch standen leider nicht zur Verfügung, da die Behandlung in einem aussereuropäischen Land erfolgt war. Die aufgeführten Therapieversuche hatten jedoch in keinem Fall eine deutliche Bes-

* Pat. 1,4,7,8,10,16,26,27

** Pat. 9,11,14,15,20,22,25,30,

*** Pat. 2,3,5,6,9,11,12,13,17,18,19,20,22,23,24,25,30,31

⁺ Pat. 9,11,20,22,25,30

⁺⁺ Pat. 6,23,24

serung des Krankheitsbildes hervorrufen können. Nicht zuletzt deswegen erschien eine Intensivierung der Immunsuppression durch Anwendung und Kombination neuer Massnahmen gerechtfertigt.

3. Schema der "maximalen Immunsuppression"

Von BRENDDEL und Mitarbeitern wurde ein Behandlungsschema entwickelt, mit dem sowohl zelluläre als auch humorale Immunreaktionen äusserst stark supprimiert werden können (s. Abb. 2, Lit. 30): An eine 1-wöchige Drainage des Ductus thoracicus schliesst eine 4-5 Wochen dauernde intravenöse Verabreichung von 8-20 ALG/kg Körpergewicht in jeweils 500 ml physiologischer Na CL-Lösung an, parallel zur ALG-Behandlung werden Kortikosteroide in absteigender Dosierung von 150 mg bis 20 mg/Tag und Azathioprine gegeben, das in gleichbleibenden Dosen um 150 mg/Tag über Jahre hinaus weiter oral verabreicht wird.

Zur besseren Verträglichkeit des ALG wurde versucht, eine Immuntoleranz gegenüber Pferde-IgG zu erzielen, indem dem Patienten 6 bzw. 3 Tage vor der ersten ALG-Infusion 10 bzw. 30 mg normales ultrazentrifugiertes Pferde-IgG pro kg Körpergewicht ebenfalls intravenös verabreicht wurden.

Die Drainage des Ductus thoracicus zielt auf eine unmittelbare Verringerung der Anzahl immunkompetenter Lymphozyten und zusätzlich auf eine Entfernung humoraler Antikörper. Mit den sofort anschliessenden ALG-Infusionen soll der zu erwartende Rebound-Effekt, d.h. also der reaktive Anstieg der peripheren Lymphozyten nach Beendigung der Ductus thoracicus-Drainage kupiert und eine lang anhaltende Lymphopenie hervorgerufen werden. Die gleichzeitige Gabe von Kortikosteroiden und Azathioprine soll die immunsuppressive Wirkung des ALG verstärken, darüber hinaus verringert sie die Gefahr einer Sensibilisierung durch das infundierte Pferdeeiweiss.

Das beschriebene Schema konnte in einigen Fällen nicht genau

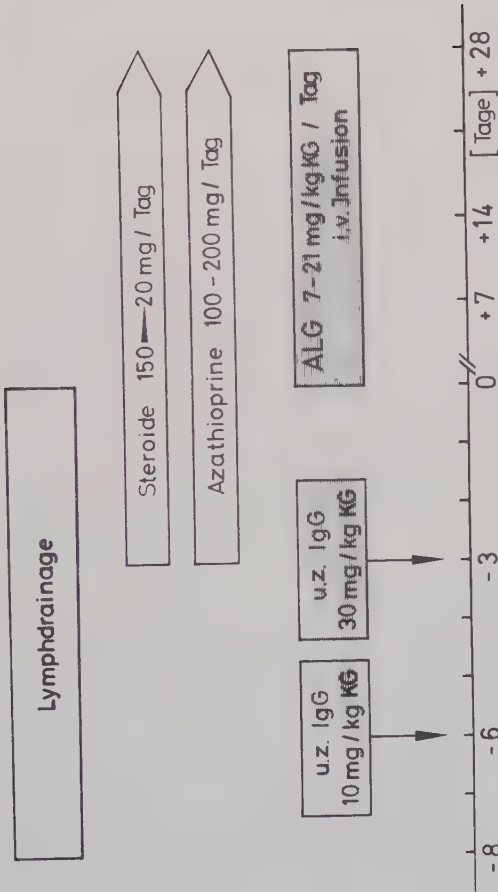


Abb. 2:
Behandlungsschema der "Maximalen Immunsuppression".

Tabelle 3

Behandlung der Patienten

	Summe	Demyelin- Erkrank.	MALS	Myasthenie	Symph. Ophthalmie
nach Schema	10	9	1		
ohne Ductus thoracicus- Drainage	13	9		1	3
ohne ALG	8	7	1		
Summe	31	25	2	1	3

eingehalten werden, da u.a. manche Patienten gegenüber Pferde-eiweiss sensibilisiert waren. Einen Überblick über die durchgeführte Behandlung gibt Tabelle 3.

4. Durchführung der Behandlung

Aufgrund der in den einzelnen Fällen unterschiedlichen Behandlung lassen sich die 31 Patienten in 3 Gruppen einteilen:

- Eine 1. Gruppe mit 10 Patienten, die entsprechend dem Schema der "maximalen Immunsuppression" behandelt wurden (Pat. 1, 2, 3, 5, 9, 11, 13, 20, 22, 26).
- Eine 2. Gruppe umfasst 13 Patienten. Bei ihnen kamen ALG, Azathioprine und Kortikosteroide zur Anwendung, eine Drainage des Ductus thoracicus wurde nicht durchgeführt (Pat. 4, 7, 8, 16, 17, 18, 19, 21, 23, 28, 29, 30, 31).
- Die restlichen 8 Patienten bilden eine 3. Gruppe. Sie hatten beim Intrakutantest positiv auf Pferde IgG reagiert und konnten deshalb nicht mit ALG behandelt werden, die immunsuppressive Behandlung musste sich so auf Ductus thoracicus-Drainage, Azathioprine und Kortikosteroide beschränken. (Pat. 6, 10, 12, 14, 15, 24, 25, 27.) Als 9. könnte hier noch ein Patient der 2. Gruppe aufgeführt werden (Pat. 21), bei dem 15 Monate nach der Behandlung mit ALG eine Drainage des Ductus thoracicus durchgeführt wurde.

4.1. Ductus thoracicus-Drainage: Methode, Dauer und Bilanzierung

Die Drainage des Ductus thoracicus wurde in der von LINDER & BLOMSTRAND beschriebenen Weise durchgeführt (Lit. 98): Ein dünner Kunststoffkatheter wurde operativ in den Ductus thoracicus sinister kurz vor seiner Einmündung in den linken Venenwinkel eingeführt und fixiert. Die durch den Abfluss der Lymphe entstandenen Verluste an Flüssigkeit, Eiweiss und Elektrolyten wurden mit entsprechenden Infusionslösungen über Vena subclavia-Dauerkatheter oder Braunnülen substituiert. Verluste und Zufuhr

wurden 24-stündlich bilanziert. Die mit Urin und Lymphe verlorengegangenen Flüssigkeitsmengen wurden gemessen, für Perspiration insensibilis und Transpiration wurde ein Verlust von je 300 ml Wasser/24 h angenommen. Der gesamte Flüssigkeitsverlust wurde mit der parenteral und oral zugeführten Flüssigkeitsmenge verglichen und eventuelle Differenzen im Infusionsplan für die folgenden 24 h berücksichtigt. Zur Kontrolle einer ausgeglichenen Flüssigkeitsbilanz wurde täglich der Haematokrit bestimmt. Der Verlust an Eiweiss über die Lymphe wurde aus Lymphmenge und Gesamtprotein in der Lymphe für jeweils 24 h berechnet und in der Regel mit 5%igen Humanalbuminkonserven verschiedener Firmen ausgeglichen. Die im Serum gemessenen Werte des Gesamtproteins dienten zur Kontrolle der Bilanz. Die Elektrolytverluste liessen sich ebenfalls aus den mit Lymphe und Urin verlorenen Flüssigkeitsmengen und den jeweiligen Konzentrationen berechnen, die entsprechenden Werte im Serum dienten wiederum nur als Kontrolle. Allerdings wurden nur Natrium und Kalium in der beschriebenen Weise bilanziert, zur Erhaltung des Kalzium- und Chloridspiegels wurden nur die jeweiligen Serumwerte als Grundlage für eine Schätzung benutzt.

Die Ductus thoracicus-Drainage wurde bei den Patienten der 1. und 3. Gruppe über einen Zeitraum von 5 bis zu 23 Tagen durchgeführt, im Mittel dauerte sie 9 Tage. Zur Beendigung der Drainage wurde der Kunststoffschlauch gezogen und die Wunde mit einem sterilen Kompressionsverband verschlossen. Alle Patienten waren vor der Operation parenteral digitalisiert worden, die Digitalisierung wurde für die Dauer der Drainage aufrecht erhalten.

4.2. Durchführung der ALG-Behandlung

Zur Anwendung kamen 5 verschiedene Antilymphozytenglobuline bzw. -sera, sie sind in Tabelle 4 zusammengefasst. Ebenso geht es aus dieser Tabelle hervor, welche Chargen bei den verschiedenen Patienten verwendet wurden. Aufgrund schon früher gemachter Er-

fahrungen wurde durchwegs die intravenöse Applikation gewählt (Lit. 25, 26, 137). Die täglichen Dosen betrugen zwischen 8 und 10 mg ALG/kg Körpergewicht, sie wurde fast allen Patienten in einer langsam laufenden Infusion von 500 ml 0,9% Na Cl-Lösung pro Tag verabreicht, lediglich bei einem Patienten war die tägliche Dosis auf 2 Portionen verteilt (Pat. 16). Eine dem Schema der "maximalen Immunsuppression" entsprechende Toleranzindikation wurde bei 13 Patienten durchgeführt.

4.3. Laborkontrollen und klinisch neurologische Überwachung des Verlaufs

Vor Beginn der ALG-Behandlung oder der Ductus thoracicus-Drainage wurden bei jedem Patienten die in Tabelle 5 aufgeführten Laboruntersuchungen vorgenommen. Während der ALG-Behandlung bzw. während der Ductus thoracicus-Drainage wurde der Zustand der Patienten klinisch und mit Hilfe der in Tabelle 6 zusammengefassten Laboruntersuchungen laufend überwacht, in der Nachbehandlungsphase mit Azathioprine wurden und werden z.T. noch die aufgeführten Laborwerte in monatlichen Abständen untersucht.

Vor, während und nach der Behandlung wurden alle Patienten in möglichst regelmässigen Abständen neurologisch (bzw. ophthalmologisch) untersucht. Eine weitgehende Objektivierung und einheitliche Darstellung der Untersuchungsbefunde gelang durch Anwendung der BRONX-scale und der Skala nach FOG (Lit. 46, 79, eine verkürzte Fassung der BRONX-scale zeigt Tabelle 7) für die demyelinisierenden Erkrankungen. Bei der MALS konnte in einem Fall das EMG zur Objektivierung des klinischen Verlaufs herangezogen werden, die Behandlungsergebnisse bei den Patienten mit sympathischer Ophthalmie wurden mit Visuskontrollen überprüft.

Tabelle 4

Präparation, Merkmale und Anwendung der verwendeten ALG-Chargen (vom Pferd)

Charge	I	II	III	IV	V
zur Immunisierung benütztes Material	Zellen aus dem Ductus thoracicus		Thymo- zyten	Zellen aus Lymph- knoten, Thymozyten, Ductus thoracicus- Zellen	Lymphblasten- kulturen
Proteinfraktion	Gammaglobulin	IgG	IgG	IgG	IgG
Lymphozyto- toxischer Titer	1: 1 024	1: 512	1: 4 096	1: 4 096	1: 256
Überlebenszeit von Hauttransplantanten bei Primaten (Tage)*	kein Versuch	22	33	35	32
verwendet bei Patienten	16, 18	7, 8, 9	1, 17	2, 3, 4, 5, 20	11, 13, 21, 22

* Diese Versuche wurden von Dr. H. BALNER, Rijswijk, Niederlande durchgeführt (Lit. 10).

Tabelle 5

Voruntersuchung vor ALG-Behandlung und Ductus thoracicus-Drainage

- Röntgenkontrastdarstellung mit Magen-Brei-Passage, da Kortikosteroide in hohen Dosen zur Anwendung kommen
- Komplettes rotes und weisses Blutbild
- Thrombozyten und Gerinnungsstatus
- folgende Serumwerte:
Elektrolyte, Gesamtprotein und Elektrophorese, Transaminasen, alkalische Phosphatase, Bilirubin, Harnstoff und Kreatinin
- Nur vor beabsichtigter ALG-Anwendung nötig:
i.v. Pyelogramm, Intrakutantestung mit 1: 10 verdünnten normalem Pferde-IgG.

Tabelle 6

Laboruntersuchungen während ALG-Behandlung und Ductus thoracicus-
Drainage

1. Täglich oder mehrmals täglich:

Blutdruck, Puls und Temperatur,
Rotes Blutbild, Leukozyten mit Differentialblutbild, Thrombo-
zyten und Gerinnungsstatus, Serumelektrolyte, Gesamtprotein
und Elektrophorese im Serum, während Ductus thoracicus-Drainage
auch ausgelaufene Lymphmenge, Zahl der Zellen in der Lymphe,
Elektrolyte, Gesamtprotein und Elektrophorese der Lymphe, aus-
geschiedene Urinmenge und Elektrolyte im Urin, sowie oral und
parenteral zugeführte Flüssigkeitsmengen, Elektrolyte und
Eiweiss.

2. In mehrtägigen Abständen:

Blutkörperchensenkung (BKS), Serumtransaminasen, alkalische
Phosphatase, Bilirubin, Harnstoff und Kreatinin im Serum,
Urinstatus.

3. Etwa 14-tägig wurde das Körpergewicht aufgezeichnet.

Tabelle 7

Disability Status Scale in Multiple Sclerosis

(BRONX-Scale, modifiziert nach KURTZKE 1965)

- O normaler neurologischer Befund
- I keine Behinderung, minimale Zeichen: Vibrationssinn vermindert oder Babinski positiv
- II geringe Behinderung, z.B. leichte Schwäche oder leichte Störung des Ganges, der Sensibilität oder der Visomotorik
- III mittelgradige Behinderung, aber voll erhaltene Gehfähigkeit, z.B. Monoparese, mittelgradige Ataxie oder Kombinationen geringer Funktionsstörungen
- IV relativ schwere Behinderung bei noch voller Gehfähigkeit; fähig, tagsüber auf zu sein und sich selbst zu versorgen
- V schwere Behinderung, die die Arbeitsfähigkeit ohne besondere Vorkehrungen unmöglich macht
- VI Gehstützen erforderlich - Stock, Krücken, etc.
- VII auf den Rollstuhl beschränkt, aber in der Lage, den Stuhl selbst zu rollen und ein- und auszusteigen
- VIII völlig bettlägerig bei erhaltener ausreichender Gebrauchsfähigkeit der Arme
- IX völlig hilfloser Bettpatient
- X Tod infolge MS

C. ERGEBNISSE

1. Operationsbefunde und Laborwerte bei Ductus thoracicus-Drainage

Zur Darstellung der Ergebnisse wurden alle 19 Patienten mit Ductus thoracicus-Drainage zusammengefasst ohne Rücksicht darauf, ob sie im Anschluss daran noch mit ALG behandelt wurden oder nicht. Ebenso wenig wurde eine Unterscheidung nach dem Gesichtspunkt getroffen, ob sie bereits vor der Ductus thoracicus-Drainage immunsuppressiv behandelt worden waren *, ob diese immunsuppressive Behandlung abgesetzt oder auch während der Ductus thoracicus-Drainage fortgesetzt wurde ** oder ob die Patienten überhaupt nicht immunsuppressiv vorbehandelt waren, zumindest in einem längeren Zeitraum - etwa einem Jahr - vor der Drainage ***. Der Grund dafür ist, dass sich weder bei Versuchen, die Ergebnisse der Laboruntersuchungen nach diesen Merkmalen zu differenzieren, noch im klinischen Verlauf erwähnenswerte Unterschiede gezeigt hatten.

1.1. Operation und Situs

Eine operative Drainage des Ductus thoracicus gelang bei 19 Patienten (der operative Eingriff wurde von Prof. GRILL, W., Kreiskrankenhaus Starnberg, Prof. PICHELMAIER, H. und Dr. F. SPELSBERG, beide Chirurgische Universitätsklinik München, durchgeführt). Bei 6 von 14 Patienten fand sich eine einheitliche Mündung des Ductus thoracicus, bei 4 von 14 Patienten mündete der Ductus thoracicus in 2 getrennten Ästen und bei weiteren 4 Patienten stellte sich die Mündung als verzweigtes lymphatisches Netz mit bis zu 8 Mündungsästen dar. In einem Fall gelang die Drainage wegen der starken Aufzweigung im Mündungsbereich nicht⁺.

* 10 Patienten: Pat. 2, 3, 5, 9, 11, 13, 20, 21, 22, 24

** 4 Patienten: Pat. 12, 14, 15, 25

*** 5 Patienten: Pat. 1, 6, 10, 26, 27

+ Pat. 4

In grösserem zeitlichen Abstand nach Beendigung der Drainage wurde bei 4 Patienten eine Lymphografie durchgeführt, dabei zeigte sich eine einwandfreie Rekanalisation des Ductus thoracicus, insbesondere fanden sich keine Hinweise auf Verbreiterungen, Umgehungskreisläufe oder Stops*. Bei einer Patientin wurde 5 Jahre nach der ersten Ductus thoracicus-Drainage eine zweite versucht**, dabei gelang es zwar, den Ductus thoracicus genau darzustellen und einen Drainageschlauch zu adaptieren, aus ungeklärten Gründen kam es jedoch nicht zur Entleerung nennenswerter Lymphmengen.

1.2. Lymphkinetik und Zellen in der Lymphe

Während der Zeit der Drainage konnten bei 5 Patienten detailliertere Aussagen zur Lymphkinetik gewonnen werden, bei 4 Patienten*** konnte sogar eine dreistündliche Flüssigkeitsbilanz erstellt werden: In loser Abhängigkeit von der oralen und parenteralen Flüssigkeitszufuhr zeigte der Lymphfluss ein deutliches Tagesprofil mit durchschnittlichen Lymphmengen von etwa 60-70 ml/h (entspricht etwa 180-210 ml/3h) vom Vormittag bis Mitternacht, in den frühen Morgenstunden verringerte sich die stündlich fliessende Lymphmenge auf einen niedrigsten Wert von etwa 40 ml/h in der Zeit zwischen 2⁰⁰ und 5⁰⁰ Uhr morgens (vgl. Abb. 3 und 4). Die pro Tag entfernte Lymphmenge stieg jeweils in den ersten Tagen der Drainage leicht an, zeigte aber starke individuelle Schwankungen mit minimalen Werten um 400 ml/24 h und maximal bis zu 4 500 ml/24 h. Im Mittel wurden pro Tag und Patient 1,5 l Lymphe drainiert.

Die Anzahl der Zellen im mm³ Lymphe unterlag im Verlauf eines Tages nur geringen Schwankungen, fiel aber im Lauf der Drainage

* Pat. 2,6,24,26

** Pat. 2

*** Pat. 9,21,25,26

von 8 000 bis 10 000 Zellen/ mm^3 Lymphe in den ersten Tagen auf Werte zwischen 4 000 und 5 000 Zellen/ mm^3 am 6. bis 8. Tag. Im Durchschnitt konnten bei jeder Ductus thoracicus - Drainage $66 \cdot 10^9$ Zellen entfernt werden, das entspricht bei einer durchschnittlichen Dauer einer Drainage von 8,9 Tagen einem täglichen Verlust von etwa $7 \cdot 10^9$ Zellen mit der Lymphe. (Vgl. Abb. 5.) Der minimale Tagesverlust lag bei etwa $2,5 \cdot 10^9$ Zellen, maximal konnten etwa $15 \cdot 10^9$ Zellen pro Tag entfernt werden.

Die Verteilung der zellulären Bestandteile in der drainierten Lymphe änderte sich während der ersten 3 Tage nicht, es fanden sich 90-93% kleine Lymphozyten mit einem durchschnittlichen Durchmesser von $6,0-8,0 \mu\text{m}$ und zu etwa 1-3% Granulozyten und Erythrozyten.

Erstmals am 3. oder 4. Drainagetag fielen in der Lymphe grosse lymphoide Zellen auf mit einem Durchmesser bis zu $11 \mu\text{m}$, der Anteil der kleinen Lymphozyten verringerte sich um 20% auf 70%. Entsprechend nahm der Anteil der grösseren Zellen zu mit einem durchschnittlichen Durchmesser von $6-8 \mu\text{m}$, 7 Tage nach Beginn der Ductus thoracicus-Drainage betrug der durchschnittliche Durchmesser von 60-70% der aus dem Ductus thoracicus stammenden Zellen $7-10,5 \mu\text{m}$, die durchschnittliche Grösse der übrigen Zellen lag bei $6,0-8,0 \mu\text{m}$. Elektronenmikroskopische Untersuchungen der aus dem Ductus thoracicus erhaltenen Zellen wurden von Dr. H. LIEBICH im Institut für Histologie und Embryologie der Tiere der Universität München durchgeführt.

Bei den kleinen Lymphozyten fand sich eine Vermehrung von Lysosomen und ovalären Einschlüssen, ab dem 5. oder 6. Drainagetag auch ein vermehrtes Auftreten von Polyribosomen in rosetten- und spiraliger Anordnung sowie ein endoplasmatisches Retikulum, das nur unregelmässig mit Ribosomen besetzt war. Die erwähnten lymphoiden Zellen waren durch auffallend

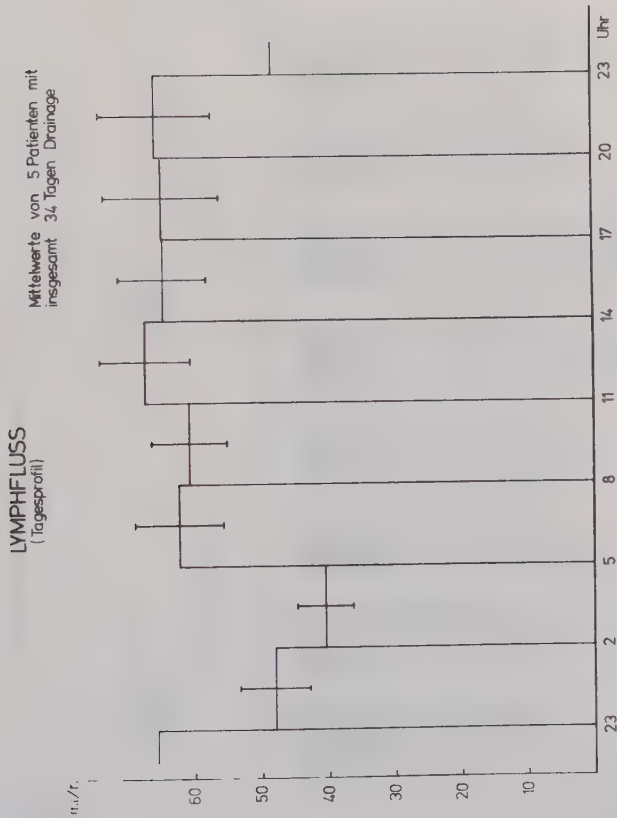


Abb. 3:
Tagesprofil des Lymphflusses, gezeichnet sind Mittelwerte und Standardabweichungen.

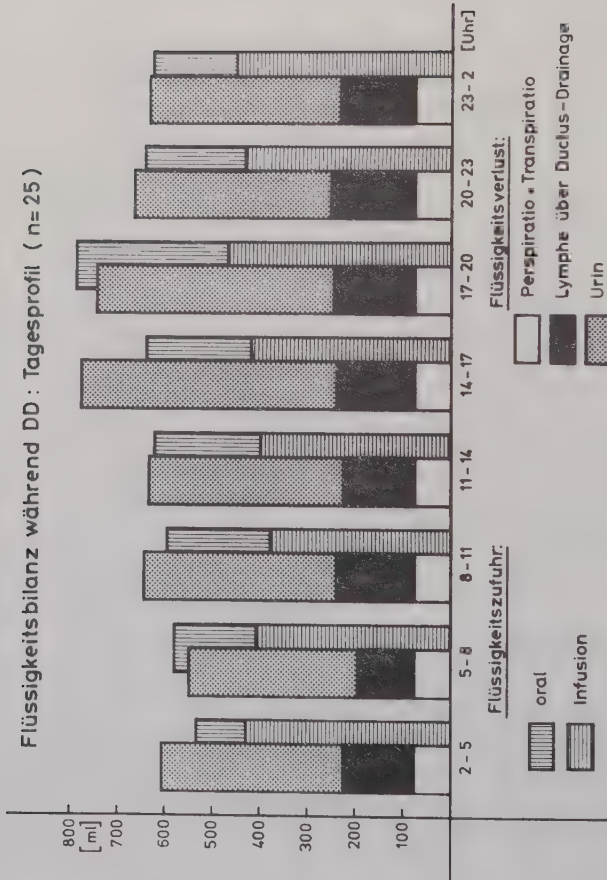


Abb. 4:
Flüssigkeitsbilanz während Ductus thoracicus-Drainage. Durchschnittswerte aus 25 Tagesprofilen.

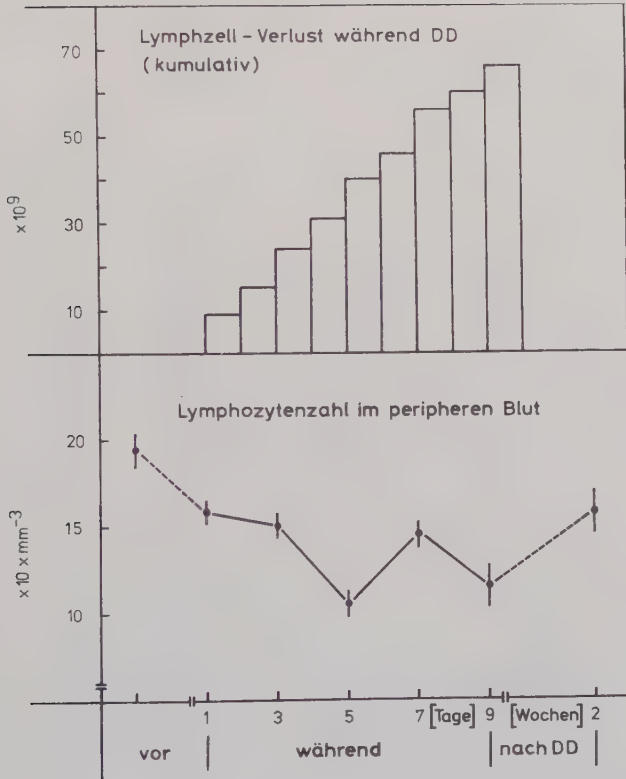


Abb. 5:
Kumulativer Verlust an Lymphzellen aus dem Ductus thoracicus in
9 Tagen und Zahl der peripheren Lymphozyten (Durchschnittswerte).

PERIPHERE LEUKOZYTEN UND LYMPHOZYTEN

während Ductus thoracicus-Drainage

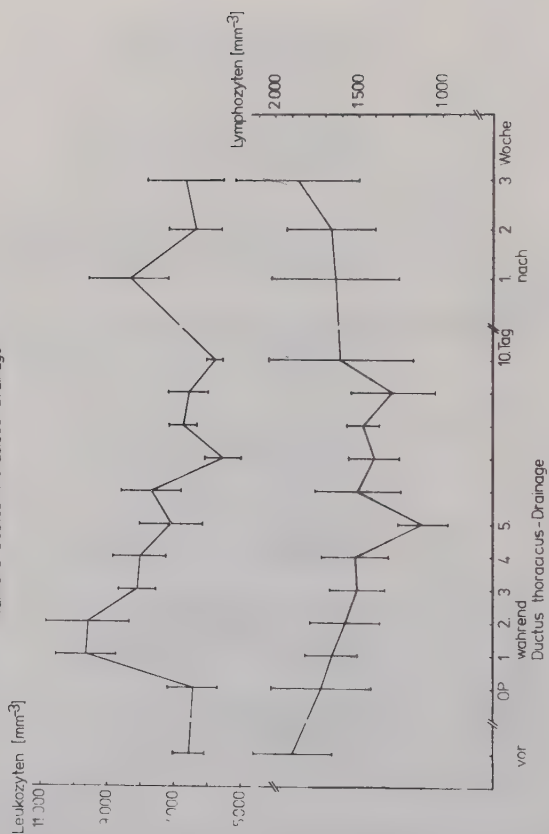


Abb. 6:
Leukozyten und Lymphozyten im Blut während Ductus thoracicus-Drainage.

Tabelle 8

Verschiebungen im Differentialblutbild während Ductus thoracicus-Drainage
(Mittelwerte aller Patienten)

	Vor Drainage (Ausgangswert)	Während Drainage 2. Tag	7. Tag	Nach Drainage 1. Woche	5. Woche
Leukozyten/mm ³	6 550	9 797	5 739	7 928	6 517
prozentualer Anteil der					
Monozyten	3,5	3,1	2,6	5,5	6,2
Lymphozyten	28,9	16,1	24,7	20,7	20,7
Segmentkernigen	65,5	76,1	68,2	71,2	68,7
Stabkernigen	0,6	3,5	2,6	1,2	2,5
Eosinophilen	0,9	1,1	1,6	0,9	1,8
Basophilen	0,6	0,2	0,4	0,4	0,1

lockere, schollige Verteilung des nur spärlich ausgebildeten Chromatins gekennzeichnet, weiter fanden sich Polyribosomen und ein unterschiedlich stark ausgeprägtes endoplasmatisches Retikulum.

1.3. Veränderungen im weissen Blutbild

Ein Ansteigen der Leukozytenzahl liess sich in den ersten beiden Tagen der Ductus thoracicus-Drainage feststellen (von ca. 6 600 auf ca. 9 800/mm³) und ebenso in der ersten Woche nach Beendigung der Drainage (von ca. 5 700 auf 7 900/mm³), dieser Anstieg normalisierte sich aber rasch wieder. Im einzelnen liessen sich folgende Veränderungen festhalten:

- Lymphozyten im Blut

Die Lymphozyten fielen von Ausgangswerten um durchschnittlich 28,9% unmittelbar vor Beginn der Ductus thoracicus-Drainage langsam ab, um mit einem Wert von 15,7% am 5. Tag (das entspricht 58,9% des Ausgangswertes) den niedrigsten Wert im Verlauf der Drainage zu erreichen. Danach stieg der Lymphozytencount in der Peripherie wieder etwas an, zwei Wochen nach Beendigung der Drainage unterschied sich der Anteil der Lymphozyten an den Leukozyten mit 26% (das entspricht 88,3% des Ausgangswertes) nicht mehr signifikant vom Ausgangswert.

- Neutrophile, eosinophile und basophile Granulozyten

Das stärkere Ansteigen der Leukozytenzahl am 2. Tag der Ductus thoracicus-Drainage war durch eine deutliche Zunahme der neutrophilen Granulozyten bedingt, vor allem der segmentkernigen, ebenso verhielt es sich nach Beendigung der Drainage. Mit zunehmender Dauer der Drainage wurden auch ab und an jugendliche Formen gesehen; es konnte jedoch nicht von einer Linksverschiebung gesprochen werden. (Vgl. Tabelle 8 und Abb. 6.)

1.4. Rotes Blutbild und Thrombozyten

Die Erythrozytenzahl fand sich meist im unteren Normbereich, bei 9 Patienten fiel sie unter eine Grenze von $4,1 \text{ Mio/mm}^3$ bei Männern bzw. $3,9 \text{ Mio/mm}^3$ bei Frauen. Nur geringfügig (maximal minus $0,3 \text{ Mio/mm}^3$) war die Abweichung bei 4 der erwähnten Patienten*, bei den anderen 5 Patienten** sank die Erythrozytenzahl stärker ab, als niedrigste Werte wurden jeweils am 5. Tag der Drainage bei Patientin 11 eine Zahl von $3,2 \text{ Mio/mm}^3$ und bei Patient 21 $3,6 \text{ Mio/mm}^3$ gezählt. In einem Fall stand der starke Abfall der Erythrozytenzahl im Zusammenhang mit einem gleichzeitig auftretenden Hinterwandinfarkt des Herzens (Pat. 15). Mit Ausnahme eines Patienten kehrte die Erythrozytenzahl innerhalb einer Woche zu normalen Werten zurück.

Die Hämoglobin-Konzentration bewegte sich vor, während und nach Ductus thoracicus-Drainage meist über einer unteren Grenze von $13,3 \text{ g/100 ml}$ bei Männern bzw. $11,8 \text{ g/100 ml}$ bei Frauen. Lediglich einmal wurde 3 Tage nach Beendigung der Drainage eine Hämoglobinkonzentration von $11,1 \text{ g/100 ml}$ gemessen. Dieser Wert normalisierte sich aber wieder spontan. Der Hämatokrit fiel bei einem einzigen Patienten (Pat. 21) von einem Ausgangswert um 42% auf einen niedrigsten Wert von 34% am 4. Tag der Ductus thoracicus-Drainage, als untere Grenze wurden bei Männern 41% und bei Frauen 35% toleriert. Nach Beendigung der Drainage wurde ein Wert von 44% in der 3. Woche wieder erreicht.

Ein erwähnenswerter Abfall der Thrombozytenzahl (weniger als $100\,000/\text{mm}^3$) konnte nicht beobachtet werden, im Mittel wurden $200\,000 \text{ Thrombozyten/mm}^3$ gezählt.

* Pat. 1, 2, 24, 26

** Pat. 11, 14, 15, 21, 25

1.5. Laborwerte in Serum und Lymphe

Die in Serum und Lymphe gemessene Proteinkonzentrationen bewegten sich annähernd parallel, wobei die in der Lymphe gemessenen Werte des Gesamtproteins und der einzelnen Proteinfractionen jeweils geringfügig unter den im Serum gemessenen lagen. Von einem Durchschnittswert um 6,9 g/100 ml ausgehend, liess sich während der Ductus thoracicus - Drainage eine Abnahme um ca. 0,8 g/100 ml auf etwa 6,1 g/100 ml festhalten, wobei 6,5 g/100 ml als untere Grenze des Normbereichs angesehen werden. Der Ausgangswert wurde 3 Wochen nach Beendigung der Drainage wieder erreicht. Während der absolute Betrag der Albumine, Alpha₁- und Alpha₂-Globuline keinen signifikanten Änderungen unterlag, zeigten die Beta-Globuline und besonders deutlich die Gamma-Globuline einen statistisch signifikanten Abfall in der Zeit während und nach der Ductus thoracicus-Drainage, die Gamma-Globuline lagen 1 Woche nach Beendigung der Drainage um 32% unter dem Ausgangswert. (Vgl. Tabelle 9 und Abb. 7, 8, 9.)

Die Elektrolytkonzentrationen lagen in der Lymphe geringfügig unter den im Serum gemessenen Werten, im einzelnen wurden für Natrium im Serum Mittelwerte zwischen 138 und 144 mval/l bestimmt, die entsprechenden Mittelwerte in der Lymphe lagen zwischen 136 und 143 mval/l. Die Mittelwerte für Kalium im Serum bewegten sich zwischen 3,8 und 4,4 mval/l, die Kaliumkonzentration in der Lymphe betrug durchschnittlich 3,6 - 4,2 mval/l. (Vgl. Abb. 10.) Für Kalzium wurden lediglich bei zwei Patienten (Pat. 6, 9) auffallend erniedrigte Serumspiegel von 3,5 und 3,7 mval/l gemessen, die zu klinisch fassbaren Zeichen leichter Tetanie führten. Beide Male konnte mit intravenösen Kalziumgaben sofort Abhilfe geschaffen werden.

Bei 4 Patienten wurde während der Ductus thoracicus-Drainage eine Erhöhung der Serumtransaminasen über 20 mU/ml gemessen (Pat. 1, 15, 24, 27). In einem Fall trat die Erhöhung nach

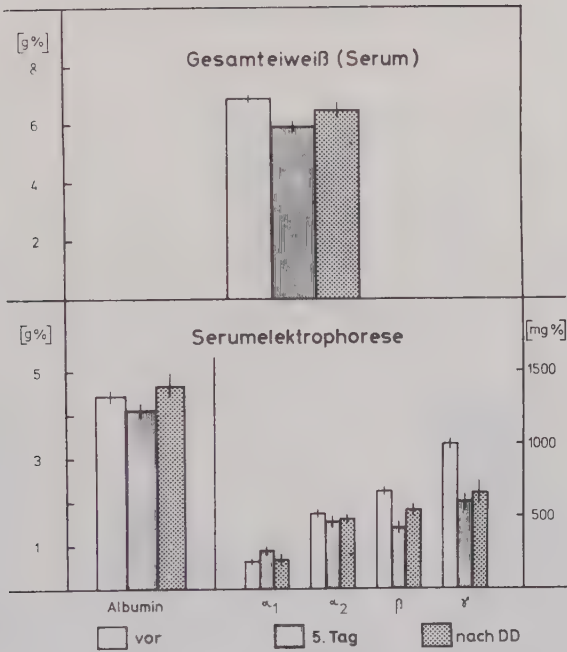


Abb. 7:
Serumelektrophorese während der Ductus thoracicus-Drainage.

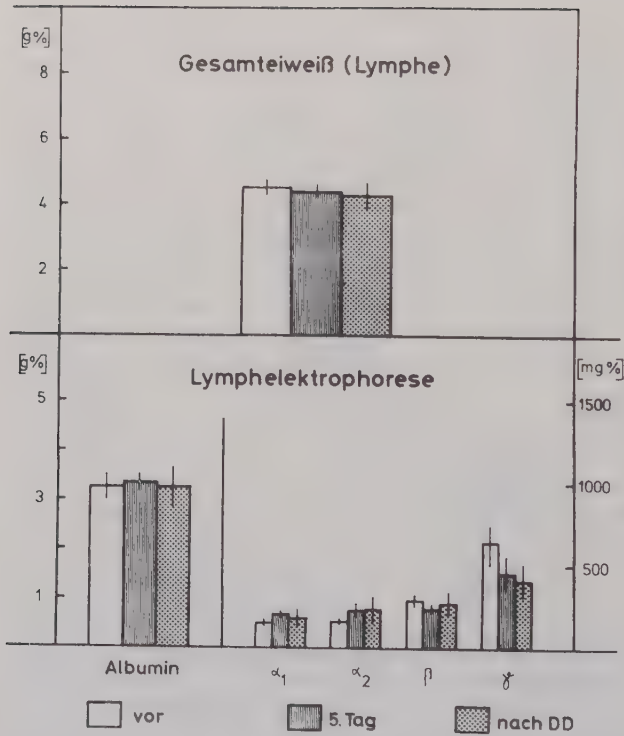


Abb. 8:

Lymphelektrophorese während der Ductus thoracicus-Drainage.

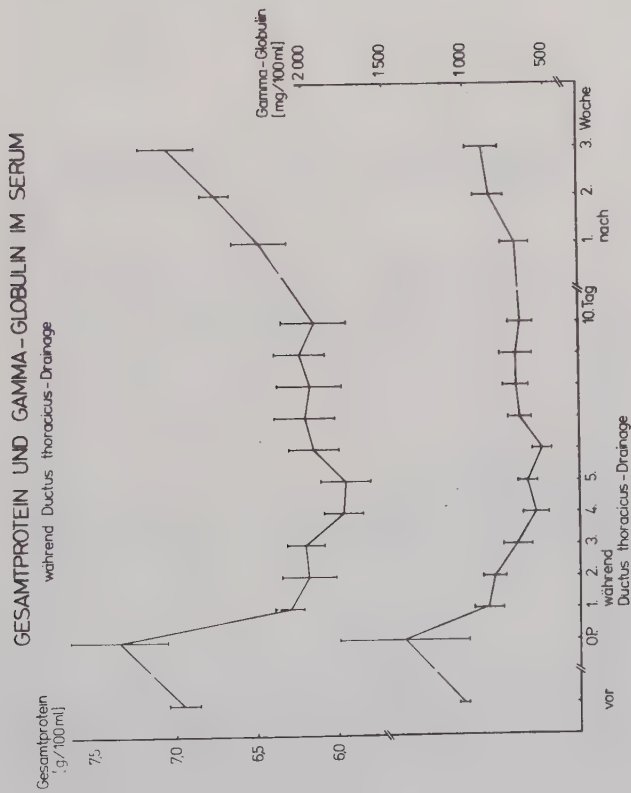


Abb. 9:
Gesamtprotein und Gammaglobuline während Ductus thoracicus-Drainage.

Tabelle 9

Gesamtprotein und Elektrophorese im Serum
Verschiebungen während Ductus thoracicus-Drainage
(Mittelwerte aller Patienten)

	Vor Drainage (Ausgangswert)	Während Drainage 2. Tag	5. Tag	7. Tag	Nach Drainage 1. Woche	5. Woche
Gesamtprotein in mg/100 ml	6 881	6 139	5 813	6 325	6 507	6 899
prozentualer Anteil:						
Albumin	64,8	64,1	68,5	70,0	70,0	64,4
Globuline:						
Alpha 1	2,7	4,8	4,6	4,4	3,4	3,5
Alpha 2	7,7	9,1	8,3	8,1	7,6	8,6
Beta	9,9	8,0	7,7	7,0	8,5	9,9
Gamma	14,8	14,1	10,7	10,6	10,6	13,7

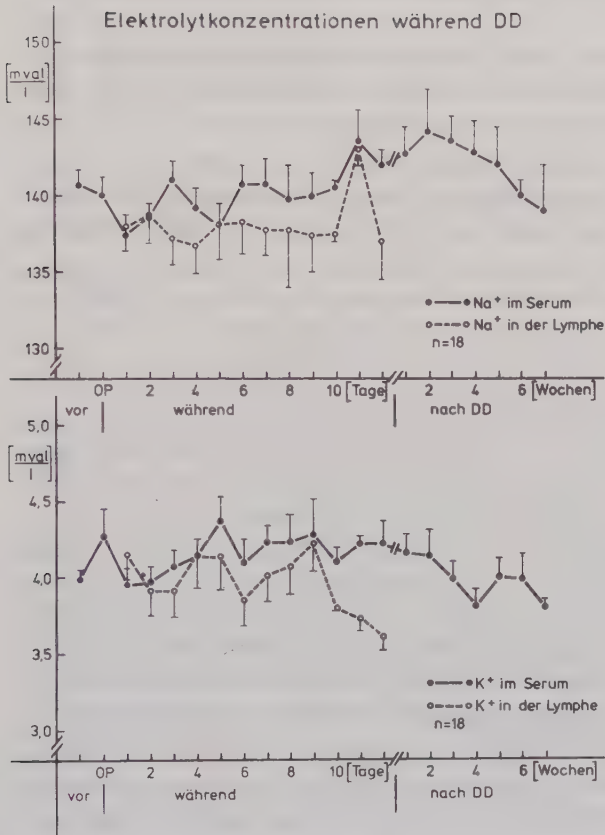


Abb. 10:
Elektrolytkonzentrationen in Serum und Lymphe während
Ductus thoracicus-Drainage.

einem Herzinfarkt auf, bei den anderen 3 Patienten lagen die Transaminasen unmittelbar nach der Drainage wieder unter 20 mU/ml. Bei weiteren 2 Patienten bewegten sich die Transaminasen zwischen 10 und 20 mU/ml (Pat. 6, 9). Während der Drainage waren die Transaminasen bei 7 Patienten nicht kontrolliert worden, die Werte vor und nach der Drainage waren jedoch unauffällig, die höchsten Werte waren für SGOT 11 mU/ml und für SGPT ebenfalls 11 mU/ml.

In der Zeit der Drainage wurde bei 4 Patienten eine geringfügige Beschleunigung der BKS zwischen 11/15 und 11/30 nach Westergren registriert (Pat. 1, 5, 24, 26), stärker beschleunigt war die BKS bei 6 Patienten, maximal wurden 40/75 gemessen. Bei weiteren 2 Patienten fand sich nach Beendigung der Drainage eine Beschleunigung der BKS.

1.6. Kreislaufsituation und Körpertemperatur

Blutdruck und Herzfrequenz zeigten meist keine Abweichungen gegenüber dem Ausgangswert vor Beginn der Drainage. In einzelnen Fällen wurden Blutdruckerhöhungen, aber auch Blutdruckabfälle oder Tachykardien beobachtet. Sie liessen sich jedoch immer in eindeutigen Zusammenhang mit anderweitigen Komplikationen bringen. Besonders die Substitution des Proteinverlustes durch Humanalbumin-Konserven verursachte bei einem Teil der Patienten Kreislaufreaktionen anaphylaktoider Art. Diese werden als Nebenwirkungen gesondert beschrieben (vgl. Teil C 4.1.).

Temperaturen über 38° C wurden in der Regel nicht beobachtet. Bei 7 Patienten trat kurzzeitig Fieber über 38° C auf, darüber wird im Zusammenhang mit den ursächlichen Komplikationen berichtet.

2. Laborwerte während ALG - Behandlung

Zur übersichtlicheren Darstellung der Laborwerte wurden alle 22 mit ALG behandelten Patienten in 2 Gruppen zusammengefasst: Eine erste Gruppe mit 10 Patienten, bei denen die ALG-Behandlung in unmittelbarem zeitlichen Anschluss an eine Ductus thoracicus-Drainage erfolgte*, und eine zweite Gruppe mit 12 Patienten, bei denen keine Drainage vorausgegangen war**. Eine Unterscheidung nach den einzelnen Chargen des verwendeten ALG bzw. ALS wurde nicht getroffen; wo sich unterschiedliche Befunde ergeben hatten, wird dies besonders erwähnt.

2.1. Lymphozyten

- Verhalten der Tagesausgangswerte

Bei der ersten Patientengruppe (mit Drainage) sanken die Mittel der Tagesausgangswerte im Laufe der ALG-Behandlung nur langsam weiter ab und erreichten am 24. Tag der ALG-Behandlung einen tiefsten Wert mit 63,3% des zwischen Beendigung der Drainage und Beginn der ALG-Infusionen gezählten Wertes von 1 933 Lymphozyten/mm³. Dagegen trat bei der zweiten Gruppe (ohne vorausgehende Drainage) ein sehr schneller Abfall bis auf 44,6% des Ausgangswertes am 3. Tag der Behandlung auf, der bei 2 101 Lymphozyten/mm³ lag. In einer Art Rebound-Effekt stieg die Anzahl der peripheren Lymphozyten anschliessend wieder bis zu einem höchsten Wert von 90,3% des Ausgangswertes am 10. Tag, um dann wieder konstant abzufallen bis zu einem niedrigsten Punkt am 26. Tag der ALG-Behandlung, der bei 24,8% des Ausgangswertes lag. (Vgl. Abb. 11.)

In der ersten Woche nach Absetzen der ALG-Infusionen stiegen die Lymphozytenzahlen bei beiden Gruppen wieder an, sie blieben jedoch noch unter dem jeweiligen Ausgangswert. In der ersten Gruppe waren es 86,4% des jeweiligen Ausgangswertes und bei der zweiten Gruppe 64,4%, beide Differenzen waren

* 1. Gruppe: Pat. 1,2,3,5,9,11,13,20,22,26

** 2. Gruppe: Pat. 4,7,8,16,17,18,19,21,23,28,29,30

LYMPHOZYTEN IM BLUT WÄHREND ALG-BEHANDLUNG

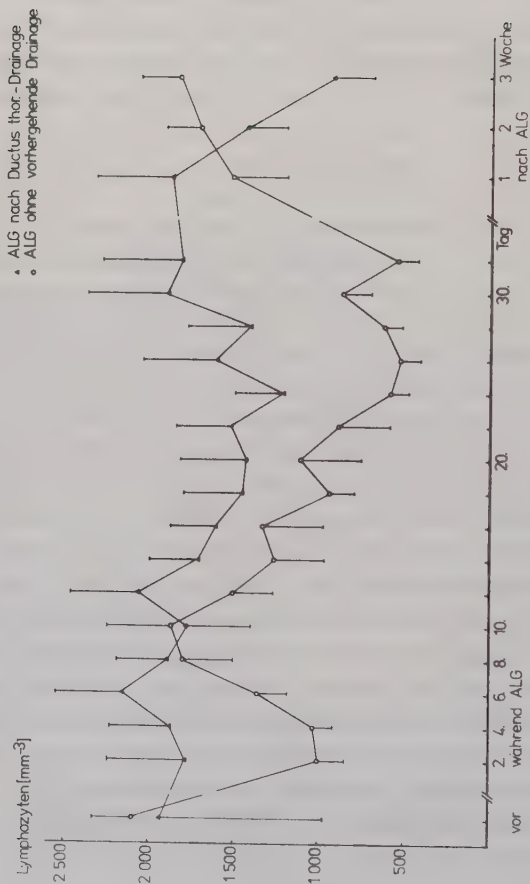


Abb. 11:
Periphere Lymphozyten während ALG-Behandlung.

LEUKOZYTEN IM BLUT WÄHREND ALG-BEHANDLUNG

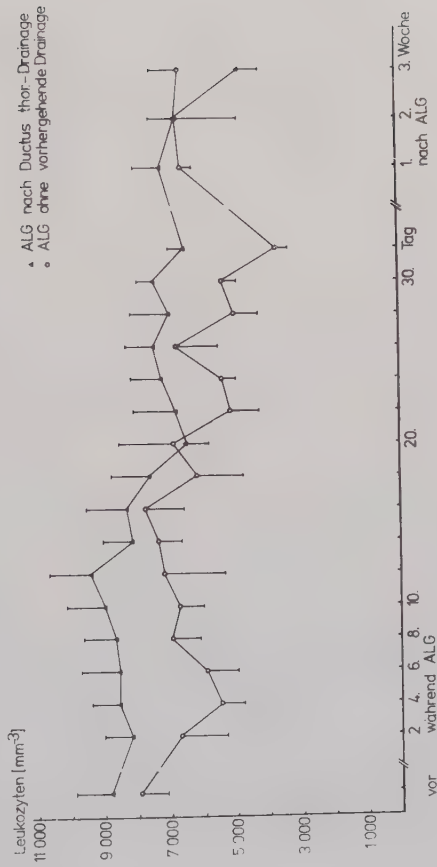


Abb. 12:
Periphere Leukozyten während ALG-Behandlung.

VERHALTEN DER PERIPHEREN LYMPHOZYTEN NACH ALG - INFUSION

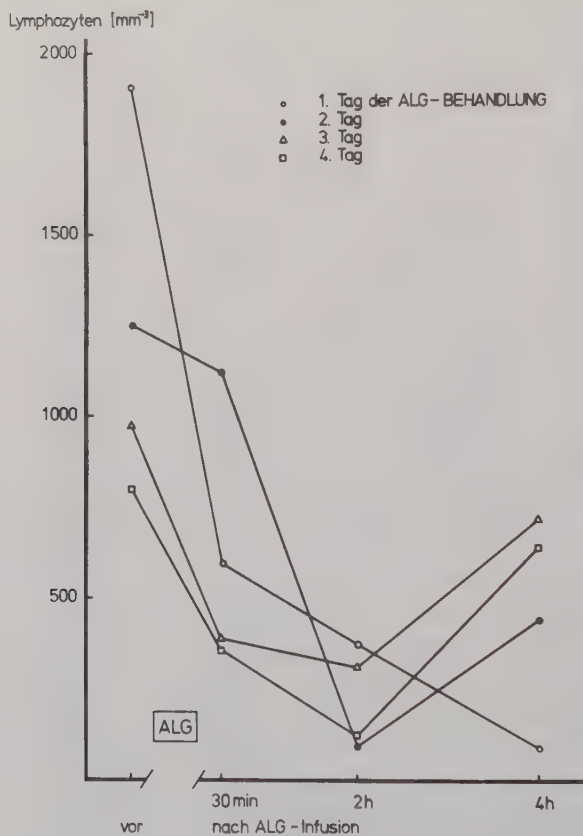


Abb. 13:
Verhalten der peripheren Lymphozyten nach einzelnen ALG-Infusionen.

VERHALTEN DER PERIPHEREN LYMPHOZYTEN NACH ALG-INFUSION

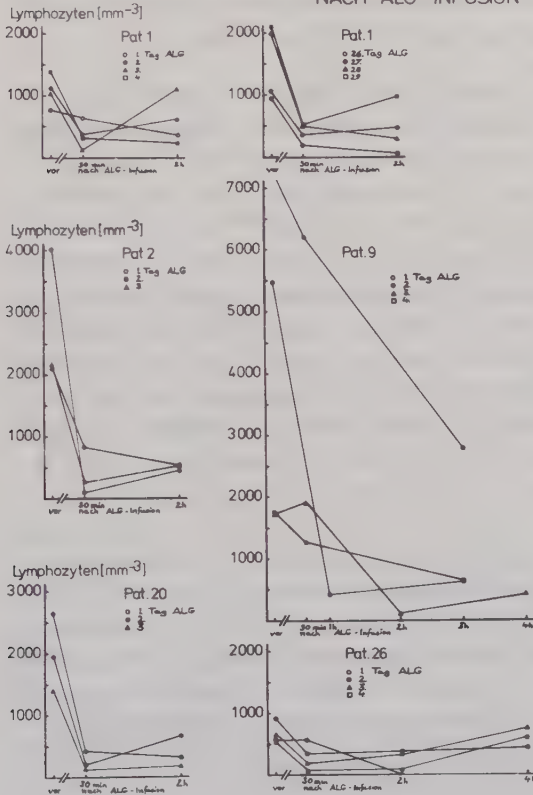


Abb. 14:
Verhalten der peripheren Lymphozyten nach einzelnen ALG-Infusionen.

nicht signifikant. Gegensätzlich war das weitere Verhalten der Lymphozyten: Während sie bei der ersten Gruppe (mit Drainage) wieder abfielen bis auf 47,8% des Ausgangswertes in der 3. Woche nach Beendigung der ALG-Behandlung, stiegen sie bei der 2. Gruppe (ohne Drainage) weiter langsam an bis zu einem höchsten Wert von 87,8% des Ausgangswertes ebenfalls in der 3. Woche nach Absetzen der ALG-Infusionen.

- Verhalten während und nach einzelnen ALG-Infusionen
Während und unmittelbar nach jeder ALG-Infusion fiel die Anzahl der peripheren Lymphozyten um etwa 80% des Tagesausgangswertes ab. Die niedrigsten Werte wurden im Zeitraum von etwa 30 min bis 2 h nach Beendigung der Infusion erreicht. Zwei bis vier Stunden nach der Infusion war die Lymphozytenzahl bereits wieder leicht angestiegen, in seltenen Fällen hatte sie sogar den Ausgangswert des nächsten Tages erreicht oder leicht überschritten (vgl. Abb. 13 und 14). Der beobachtete Effekt einer starken Verringerung der peripheren Lymphozytenzahl durch jede einzelne ALG-Infusion liess sich gegen Ende der ALG-Behandlung ebenso nachweisen wie zu Beginn.

2.2. Leukozyten

Die Mittel der Tagesausgangswerte zeigten bei beiden Patientengruppen ein leichtes Absinken über die Zeit der ALG-Behandlung; bei der ersten Gruppe von $8\,800/\text{mm}^3$ auf $6\,200/\text{mm}^3$, bei der zweiten Gruppe von $7\,900/\text{mm}^3$ auf $4\,800/\text{mm}^3$. Nach Beendigung der ALG-Behandlung wurden durchschnittlich $7\,200$ bzw. $6\,600$ Leukozyten/ mm^3 gezählt. Im Vergleich der Leukozytenzahlen vor und nach ALG-Infusion liess sich bei den einzelnen Patienten etwa gleich häufig ein Anstieg oder Abfall feststellen, es ergab sich kein Anhalt für möglicherweise zugrundeliegende Gesetzmässigkeiten. Im weissen Blutbild

machte sich im Laufe der Behandlung eine geringe Linksverschiebung bemerkbar, die sich bis zur 3. Woche nach der Behandlung zurückgebildet hatte. Gegen Ende der 1. Behandlungswoche wurden bei fast allen Patienten toxische Granulationen und lymphoide Formen gefunden, die im Lauf der 1. Woche nach Behandlung jedoch nicht mehr nachgewiesen werden konnten. Die Befunde im weissen Blutbild decken sich weitgehend mit den schon früher von RING ausführlich beschriebenen, allerdings war bei den hier aufgeführten Patienten keine ausgesprochene Eosinophilie zu beobachten. (Lit. 137, vgl. Abb.12.)

2.3. Rotes Blutbild und Thrombozyten

Hämoglobin und Hämatokrit zeigten bei keinem der mit ALG behandelten Patienten Abweichungen unter eine Grenze von 13,3g/100 ml bzw. 41% bei Männern und 11,1 g/100 ml bzw. 35% bei Frauen. Ein Absinken der Erythrozytenzahl unter $4,1 \text{ Mio/mm}^3$ bei Männern bzw. $3,9 \text{ Mio/mm}^3$ bei Frauen fiel während der ALG-Behandlung bei 8 Patienten auf (Pat. 1, 7, 9, 11, 16, 18, 21, 22). Als niedrigster Wert wurden bei einer Patientin (Pat. 11) $3,1 \text{ Mio/mm}^3$ gezählt, allerdings hatte diese Patientin schon vor der ALG-Behandlung einen erniedrigten Wert von $3,1 \text{ Mio/mm}^3$. Bei einem anderen Patienten (Pat. 18) wurde erstmals am 11. Behandlungstag eine Anämie mit $3,12 \text{ Mio/mm}^3$ festgestellt, am 13. Behandlungstag mussten die ALG-Infusionen wegen einer beginnenden Serumnephritis abgesetzt werden.

Ein Zusammenhang zwischen dem Absinken der Erythrozytenzahl und verwendeter ALG-Charge liess sich nur in der Weise herstellen, dass keiner der Patienten, die mit ALG der Charge IV behandelt worden waren, erniedrigte Erythrozytenzahlen aufwies. Mit Ausnahme eines Patienten (Pat. 1)

hatten sich bei allen Patienten bis zur 2. Woche nach ALG-Behandlung die erniedrigten Werte wieder normalisiert.

Eine stärkere Verringerung der Thrombozytenzahl unter $100\,000/\text{mm}^3$ fiel während der ALG-Behandlung bei 5 Patienten mit normalen Ausgangswerten auf (Pat. 9, 16, 17, 18, 29). Bei einem dieser Patienten war nur einmal eine Zahl von $99\,000$ Thrombozyten/ mm^3 gezählt worden, sonst bewegte sie sich zwischen $100\,000$ und $150\,000/\text{mm}^3$. Normale Werte über $100\,000/\text{mm}^3$ stellten sich noch unter der ALG-Behandlung ein, nur in einem Fall normalisierte sich die Thrombozytenzahl erst, nachdem die Behandlung wegen einer Serumnephritis abgebrochen worden war. Nur einem der 5 Patienten war ALG der Charge II verabreicht worden, sonst wurden die Chargen I und III verwendet.

2.4. Laborwerte im Serum

Das Gesamtprotein stieg bei der ersten Patientengruppe während der ALG-Behandlung leicht an, was sicher noch als Kompensation der Herabsetzung durch die vorausgegangene Drainage zu verstehen ist. Bei der zweiten Patientengruppe fielen keine Änderungstendenzen auf. Die Mittelwerte beider Gruppen bewegten sich zwischen einem niedrigsten Wert von $6,7\text{ g}/100\text{ ml}$ und einem höchsten Wert von $7,7\text{ g}/100\text{ ml}$. In der Elektrophorese fiel nur im Bereich der Gamma-Globuline ein Ansteigen der absoluten Beträge auf, bei der ersten Patientengruppe deutlicher als bei der zweiten, wo sich dieser Anstieg nur innerhalb der ersten 3 Behandlungswochen bemerkbar machte. Der relative Anteil der Gamma-Globuline am Gesamteiweiß änderte sich jedoch nicht entsprechend. (Vgl. Abb. 15.)

Eine pathologische Erhöhung der Serumtransaminasen über 20 mU/ml fiel während der ALG-Behandlung bei 8 Patien-

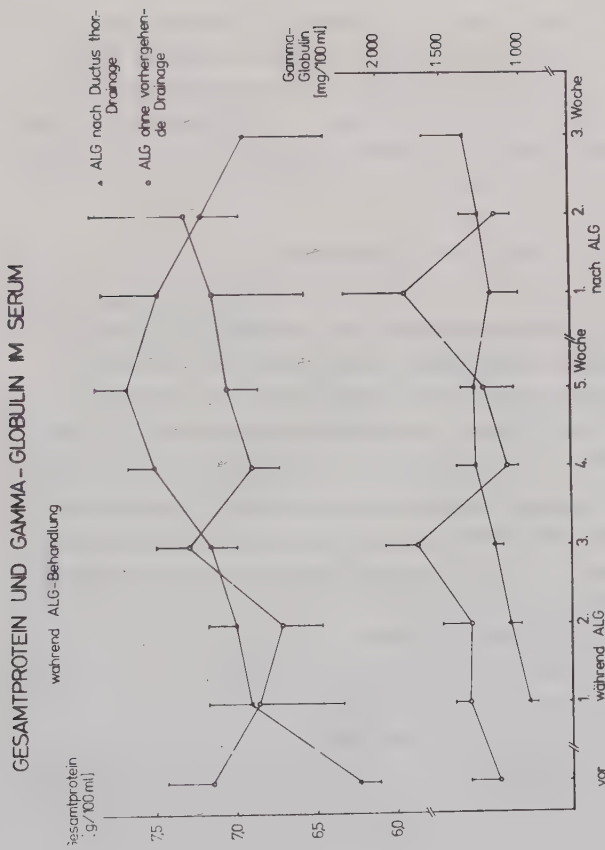


Abb. 15:
Gesamtprotein und Gamma-Globuline während der ALG-Behandlung.

ten auf*. Diese erhöhten Werte gingen ausnahmslos in wenigen Tagen nach Beendigung der ALG-Infusionen auf normale Werte zurück. Die Messwerte von ebenfalls 8 Patienten bewegten sich während der ALG-Behandlung in einem Bereich zwischen 10 und 20 mU/ml **, bei weiteren 2 Patienten blieben die gemessenen Werte unter 10 mU/ml ***. Von den restlichen 4 Patienten liegen keine Messwerte vor. Eine Beziehung zwischen den erhöhten Serumtransaminasenwerten und den jeweils verwendeten ALG-Chargen liess sich nicht herstellen. (Vgl. Abb. 16.)

Die BKS zeigte, soweit sie regelmässig gemessen wurde, eine stärkere Beschleunigung über 10/20 nach Westergren bei 9 Patienten vor allem in der 2. und 3. Behandlungswoche+. Sie näherte sich anschliessend wieder unauffälligen Werten, die aber auch in der 3. Woche nach Abschluss der ALG-Behandlung noch nicht ganz erreicht wurden.

2.5. Kreislaufsituation und Körpertemperatur

Alle Patienten reagierten auf die ersten ALG-Infusionen mit leichter Pulsbeschleunigung oder geringfügigen Blutdruckschwankungen. Diese Reaktionen wurden jedoch im Lauf der Behandlung immer seltener. Ausgesprochene Tachykardien über 100/min und heftigere Blutdruckschwankungen fanden sich bei 4 Patienten im Zusammenhang mit anaphylaktischen Reaktionen⁺⁺.

Ebenso reagierten fast alle Patienten auf die ersten ALG-Infusionen mit subfebrilen Temperaturen, diese Temperaturerhöhungen traten im Lauf der Behandlung immer seltener auf.

* Pat. 2,3,9,13,16,17,21,26

** Pat. 1,5,7,8,18,19,20,30,

*** Pat. 4,11

+ Pat. 1,3,9,13,16,17,20,21,26

++ Pat. 1,16,18,21

Fieber über 38° C wurde bei 7 Patienten wiederholt gemessen*. Dieses Fieber trat zwar in zeitlichem Zusammenhang mit einzelnen ALG-Infusionen auf, hing aber nicht mit der Gesamtdauer der ALG-Behandlung zusammen. Nach Verwendung besser gereinigter ALG-Chargen und nach Vorbehandlung mit ultrazentriugiertem IgG zur Toleranzinduktion wurden diese Reaktionen jedoch seltener beobachtet.

* Pat. 9, 11, 16, 23, 28, 29, 30

3. Klinisch neurologische Befunde

Die klinischen Befunde wurden jeweils von den behandelnden Ärzten erhoben, sie wurden teilweise bereits publiziert (vgl. die zu Beginn dieser Arbeit aufgeführten Publikationen). In dieser Arbeit soll deshalb auf eine allzu detaillierte Darstellung verzichtet und nur ein Überblick über die Behandlungsergebnisse gegeben werden.

3.1. Befunde bei den demyelinisierenden Erkrankungen

Um eine möglichst klare Aussage über die Behandlungsergebnisse zu erhalten, wurde eine Beurteilung der Befunde in folgender Weise vorgenommen: Die Einstufungen in den jeweiligen Skalen (BRONX-scale und T.FOGs scoring system) wurden mit der Einstufung zu Behandlungsbeginn verglichen. Der Befund eines Patienten wurde nur dann als unverändert bezeichnet, wenn sich die Einstufung in beiden Skalen nicht geändert hatte. Bei gleicher Punktezahl in einer Skala, aber unterschiedlicher Bewertung in der anderen wurde eine Beurteilung mit "besser" oder "schlechter" vorgenommen, ebenso wurde vorgegangen, wenn ein Patient nur in einer Skala eingestuft worden war. In einzelnen Fällen hatten sich in beiden Skalen divergente Bewertungen ergeben, hier wurde der Befund mit "unverändert" beurteilt, da man eine Verlagerung der Symptomatik bei insgesamt gleichbleibendem Schweregrad der Krankheit unterstellen kann. Eine Übersicht über die Behandlungsergebnisse vermitteln die Tabellen 10 und 11.

- Kurzzeitbeobachtung

In der ersten Gruppe (ALG nach Ductus thoracicus-Drainage) hatten sich bis zum Ende der Behandlung mit ALG 7 von 9 Patienten gebessert, und zwar um durchschnittlich 1,3 Stufen nach der BRONX-scale bzw. um 11,4 Punkte nach FOGs scoring system; die Befunde vor Behandlung waren durchschnittlich 5,6 in der BRONX-scale bzw. 31,1 nach FOGs Punktesystem. 2 Patienten waren geblieben, die Befunde waren im Mittel Stufe 5 nach der BRONX-

scale und 27 Punkte nach FOG.

In den folgenden 6 Monaten verschlechterte sich eine Patientin deutlich, während sich eine andere, die zunächst unverändert geblieben war, verbessern konnte, so dass bei 7 von 9 Patienten eine Besserung um durchschnittlich 2,1 Stufen in der BRONX-scale bzw. 11 Punkte nach FOG verzeichnet werden kann. 1 Patient war unverändert geblieben, verglichen mit der Symptomatik zu Beginn der Behandlung

Von 7 Patienten der 2. Gruppe (Behandlung ohne Ductus thoracicus-Drainage) hatten sich bis zum Ende der ALG-Behandlung 5 um durchschnittlich 0,2 Stufen in der BRONX-scale bzw. 9,4 Punkte in FOG's scoring system gebessert, vor Behandlung war die Symptomatik im Mittel mit Stufe 5 bzw. 26,4 zu bewerten. Gleich geblieben waren 2 Patienten mit durchschnittlich Stufe 6,5 in der BRONX-scale bzw. 33,5 Punkten nach FOG's scoring system. 1 Patient war bei unveränderter Symptomatik an den Folgen einer Magenperforation verstorben, eine 9. Patientin war unverändert geblieben, ihre Befunde waren aber nicht entsprechend den beiden Skalen eingestuft worden. Nach 6 Monaten waren es nur mehr 3 der ursprünglich 5 gebesserten Patienten, der Unterschied zur Symptomatik vor Behandlung betrug 0,3 in der BRONX-scale bzw. 10,3 in FOG's Punktesystem. 2 Patienten waren nach wie vor unverändert und 2 hatten sich zwar in der BRONX-scale nicht verändert, waren aber nach FOG's scoring system um durchschnittlich 4,5 Punkte schlechter als zu Behandlungsbeginn.

Aus der 3. Gruppe (Behandlung ohne ALG) hatten sich bei Beendigung der Ductus thoracicus-Drainage 3 von 7 Patienten um durchschnittlich 2,3 Stufen in der BRONX-scale und 10,7 Punkte nach FOG's scoring system gebessert, verglichen mit einer gemittelten Symptomatik von 6,7 in der BRONX-scale bzw. 33,7 Punkten nach FOG vor der Behandlung. Unverändert bei einer durchschnittlichen Stufe von 5,7 bzw. 30,5 Punkten geblieben waren 3 Patienten; 1 Patient hatte in FOG's Punktesystem eine

geringe Verschlechterung von 26 auf 27 zu verzeichnen. Während der folgenden 6 Monate konnte sich ein Patient mit zunächst unveränderter Symptomatik verbessern, damit waren 4 Patienten um durchschnittlich 2,5 Stufen oder 8,5 Punkte gebessert. Eine Patientin blieb weiterhin unverändert, ihre Symptomatik war aber nicht nach den Skalen befundet worden. Eine 7. Patientin hatte sich deutlich um 30 Punkte verschlechtert, verglichen mit dem Befund zu Beginn der Drainage.

Zählt man alle Patienten zusammen, so hatten sich in den ersten 6 Monaten nach Behandlung mit ALG und/ oder Ductus thoracicus-Drainage 14 von 22 Patienten gebessert, 3 waren unverändert und 4 waren schlechter als zu Behandlungsbeginn. 3 von 25 Patienten können nicht berücksichtigt werden.

- Langzeitbeobachtung

Sie umfasst bei den Patienten der 1. Gruppe 4 bis 6 Jahre. Von 7 Patienten mit einer kurzfristigen Besserung konnten 6 ihren gebesserten Zustand halten. Vergleicht man die Mittelwerte der schlechtesten Befunde während der Langzeitbeobachtung, so ist der Unterschied zum Zustand vor Behandlung 1,5 Stufen in der BRONX-scale und 13,4 Punkte in FOG's scoring system. Bei einem Vergleich der jeweils letzten Befunde mit dem Zustand vor Behandlung wird der Unterschied noch grösser: Für die gleichen 6 Patienten betrug die Besserung im Mittel 2,2 Stufen bzw. 15,4 Punkte. Ein anfangs leicht gebesserter Patient zeigte in der Langzeitbeobachtung und zuletzt die gleiche Symptomatik wie vor der Behandlung. Eindeutig verschlechtert hatten sich 2 Patienten, sie waren durchschnittlich um 2,5 Stufen bzw. 33 Punkte schlechter als vor Behandlung, zuletzt betrug der Unterschied 2 Stufen und 30 Punkte.

Eine kurzfristige Besserung war bei 3 Patienten der 2. Gruppe aufgetreten, sie hielt nur bei einem Patienten über 1 Jahr an.

Während der gesamten Nachbeobachtungszeit von 4 bis 7 Jahren blieb nur ein Patient unverändert im Vergleich zum Befund vor Behandlung, 6 waren um durchschnittlich 1,3 Stufen oder 20,2 Punkte schlechter als vorher, wenn man den jeweils schlechtesten Befund während der Langzeitbeobachtung zum Vergleich heranzieht. Beim Vergleich der letzten Befunde beträgt der Unterschied 1,8 Stufen bzw. 14,7 Punkte.

In der 3. Gruppe erstreckt sich die Nachbeobachtung über 4 bis 5 Jahre. Von 4 Patienten mit einer anfänglichen Besserung konnte nur einer seine Besserung bis zuletzt behaupten. Eine Patientin blieb unverändert, ihre Befunde waren aber später nicht mehr nach den Skalen bewertet worden. Eine andere kurzfristig unveränderte Patientin verstarb einige Monate nach der Behandlung, 4 Patienten waren schlechter als vor Behandlung, im Mittel betrug der Unterschied 1,8 Stufen in der BRONX-scale bzw. 32 Punkte nach FOGs scoring system. Für die Beurteilung des Behandlungserfolges muss aber auch erwähnt werden, dass 2 dieser 4 Patienten zunächst über 1 1/4 und 2 1/2 Jahre deutlich besser waren als vor der Behandlung.

Fasst man die Ergebnisse der Langzeitbeobachtung zusammen, so lässt sich festhalten, dass 7 Patienten während der gesamten Nachbeobachtungszeit besser waren als vor der Behandlung, 2 boten einen vergleichsweise unveränderten Befund und 12 Patienten waren schlechter als vor der Behandlung. Von diesen 21 Patienten ist einer an den Folgen der Erkrankung gestorben. Nicht in dieser Wertung aufgeführt sind zwei weitere verstorbene Patienten, deren Todesursache jedoch nicht in ursächlichem Zusammenhang mit ihrer Erkrankung stand. Weil ihre Befunde nicht durchgehend in Skalenwerten ausgedrückt worden waren, fehlen 2 Patientinnen in der obigen Zusammenfassung, ihr Zustand soll jedoch unverändert sein.

Unterscheidet man die Behandlungsergebnisse nach der Verlaufsform der Krankheit, so fällt auf, dass Besserungen vor allem bei Patienten mit einem schubförmig intermittierenden Verlauf registriert werden konnten.

Tabelle 10

Behandlungsergebnisse bei Patienten mit demyelinisierenden Erkrankungen
Neurologische Symptomatik nach der BRONX-scale

Pat.	vor Behandlung	unmittelbar nach Behandlung	schlechtester Befund in den ersten 6 Mo- naten nach Behandlung	besten u. schlechtesten Befund während Langzeit- beobachtung	letzter Befund
1. Gruppe (ALG nach Drainage)					
1.	VI	I	I	III	I
2.	VI	VI	IV	VI	VI
3.	VIII	VI	VI	VII	VII
5.	VI	IV	II	II	I
9.	III	III	III	III	III
11.	VI	V	V	V	IV
13.	VI	VI	V	VI	VI
20.	IV	IV	IV	V	V
22.	IV	IV	VI	VIII	VII
besser			6/9	4/9	4/9
gleich			2/9	3/9	3/9
schlechter			1/9	2/9	2/9

Forts. auf d. folgend. Seite

Fortsetzung Tabelle 10

Neurologische Symptomatik nach der BRONX-scale

Pat.	vor Behandlung	unmittelbar nach Behandlung	schlechtester Befund in den ersten 6 Mo- naten nach Behandlung	besten u. schlechtesten Befund während Langzeit- behandlung	letzter Befund
2. Gruppe (nur ALG)					
4.	IV	IV	III	III	VII
7.	V	IV	V	IV	VI
8.	IV	IV	IV	IV	V
16.	VI	VI	VI	VI	IX
17.	IV	IV	IV	IV	VII
18.	IX	IX	IX	IX	IX
19.	*	*			
21.	VI	VI (keine Änderung)	VI	VI	VI
23.					
besser	1/7	1/7	1/7	0/7	0/7
gleich	6/7	6/7	6/7	2/7	2/7
schlechter	0/7	0/7	0/7	5/7	5/7

* verstorben

Forts. auf d. folgend. Seite

Fortsetzung Tabelle 10

Neurologische Symptomatik nach der BRONX-scale

Pat.	vor Behandlung	unmittelbar nach Behandlung	schlechtester Befund in den ersten 6 Mo- naten nach Behandlung	bester u. schlechterster Befund während Langzeit- beobachtung	letzter Befund
3. Gruppe (nur Drainage)					
6.	VI	IV	IV	X	X
10.	VI	VI	(keine Änderung)		
12.	VI	VI	VI	VII	VII
14.	VI	VI	VI	VII	VII
15.	VI	VI	VI	VI	VI
24.	VIII	III	IV	IX	IX
25.	V	V	*		
besser	2/7	2/5		0/5	0/5
gleich	5/7	3/5		1/5	1/5
schlechter	0/7	0/5		4/5	4/5
Summe aus allen 3 Gruppen:					
besser	7/23	9/21		4/21	4/21
gleich	16/23	11/21		6/21	6/21
schlechter	0/23	1/21		11/21	11/21

* verstorben

Tabelle 11

Behandlungsergebnisse bei Patienten mit demyelinisierenden Erkrankungen
Neurologische Symptomatik nach T.FOG's scoring system

Pat.	vor Behandlung	unmittelbar nach Behandlung	schlechtester Befund in den ersten 6 Mo- naten nach Behandlung	bester u. schlechtester Befund während Langzeit- beobachtung	letzter Befund
1. Gruppe (ALG nach Drainage)					
1.	28	9	5	0	5
2.	48	36	24	14	33
3.	52	38	47	nicht eingestuft	-
5.	22	4	7	2	4
9.	20	19	19	nicht eingestuft	-
11.	34	37	29	24	24
13.	30	16	16	22	22
20.	20	20	20	nicht eingestuft	-
22.	18	14	23	48	48
besser	7/9		7/9	5/6	5/6
gleich	1/9		1/9	0/6	0/6
schlechter	1/9		1/9	1/6	1/6

Forts. auf d. folgend. Seite

Fortsetzung Tabelle 11

Neurologische Symptomatik nach T.FOG's scoring system

Pat.	vor Behandlung	unmittelbar nach Behandlung	schlechtster Befund in den ersten 6 Mo- naten nach Behandlung	bester u.schlechtster Befund während Langzeit- beobachtung	letzter Befund
2. Gruppe (nur ALG)					
4.	30	15	19	11	37
7.	13	10	17	16	30
8.	32	15	17	20	35
16.	30	22	25	43	43
17.	15	15	15	23	53
18.	52	52	52	52	61
19.	*				
21.	23		32	nicht eingestuft	-
23.	(keine Änderung)				
besser	5/7	3/7		0/6	0/6
gleich	2/7	2/7		0/6	0/6
schlechter	0/7	2/7		6/6	6/6

* verstorben

Forts. auf d. folgend. Seite

Fortsetzung Tabelle 11

Neurologische Symptomatik nach T.FOG's scoring system

Pat.	vor Behandlung	unmittelbar nach Behandlung	schlechtester Befund in den ersten 6 Mo- naten nach Behandlung	bester u.schlechtester Befund während Langzeit- beobachtung	letzter Befund
3. Gruppe (nur Drainage)					
6.	38	23	25	nicht eingestuft	*
10.		(keine Änderung)	(keine Änderung)		(keine Änderung)
12.	22	20	20	nicht eingestuft	-
14.	25	26	55	42	57
15.	28	28	25	24	25
24.	41	26	28	31	55
25.	33	33	*		**
besser	3/6	4/5		1/3	1/3
gleich	2/6	0/5		0/3	0/3
schlechter	1/6	1/5		2/3	2/3
Summe aus allen 3 Gruppen:					
besser	15/22	14/21		6/15	6/15
gleich	5/22	3/21		0/15	0/15
schlechter	2/22	4/21		9/15	9/15

* verstorben

** letzter Befund liegt länger zurück

Behandlungsergebnisse bei demyelinisierenden Erkrankungen

(Zusammenfassung der Tabellen 10 und 11)

	unmittelbar nach Behandlung	6 Monate nach Behandlung	Langzeitbe- obachtung	letzter Befund
1. Gruppe (ALG nach Drainage)				
besser*	7/9	7/9	6/9	6/9
gleich*	2/9	1/9	1/9	1/9
schlechter*	0/9	1/9	2/9	2/9
2. Gruppe (nur ALG)				
besser	5/7	3/7	0/7	0/7
gleich	2/7	2/7	1/7	1/7
schlechter	0/7	2/7	6/7	6/7
3. Gruppe (nur Drainage)				
besser	3/7	4/6	1/6	1/6
gleich	3/7	0/6	0/6	0/6
schlechter	1/7	1/6	4/6	4/6

Summe

besser	15/23	14/21	7/21	7/21
gleich	7/23 ⁺	3/21	2/21	2/21
schlechter	1/23 ⁺	4/21	12/21	12/21

* verglichen jeweils mit Zustand vor Behandlung

+ 1 Pat. nicht eingestuft, 1 Pat. verstorben

++ 2 Pat. nicht eingestuft, 2 Pat. verstorben

3.2. Befunde bei myatropher Lateralsklerose (MALS)

Im Anschluss an die Behandlung mit Ductus thoracicus-Drainage und ALG blieb das Krankheitsbild bei einem Patienten (Pat. 26). für etwa 6 Monate stationär. Das für die Krankheit charakteristische Faszikulieren der Muskeln liess sich in dieser Zeit kaum, an einigen Muskelgruppen sogar überhaupt nicht mehr beobachten. Etwa 7 Monate nach Beendigung der ALG-Behandlung schritt das Krankheitsgeschehen wieder progredient fort: Das Faszikulieren trat vermehrt auf und die Paresen nahmen weiter zu. Von einem zweiten ohne ALG behandelten Patienten (Pat. 27) wurde zwar subjektiv eine Besserung angegeben, im klinischen Bild jedoch liessen sich keine Veränderungen bemerken. In der Zwischenzeit ist der Patient aufgrund einer Lähmung der Atemmuskulatur verstorben.

3.3. Befunde bei Myasthenia gravis

Nach der ALG-Behandlung konnte die von der Patientin täglich benötigte Pyridostigmin-Dosis von 120 mg um die Hälfte auf 60 mg reduziert werden. Im klinischen Bild zeichnete sich auch über einen längeren Zeitraum keinerlei Veränderung ab.

3.4. Befunde bei sympathischer Ophthalmie

Bei dem in Stuttgart behandelten Patienten (Pat. 29) begann die ALG-Behandlung etwa 15 Monate nach der Enukleation des verletzten linken Auges. Schon während der ALG-Behandlung kam es zu einem weitgehenden Rückgang der Linsen- und Glaskörpertrübung des rechten Auges, ein optimaler Zustand wurde etwa 4 Wochen nach Beendigung der ALG-Behandlung erreicht. (Vgl. Tabelle 12.) In den folgenden Monaten traten aber wiederholt Iritiden und Uveitiden auf, die mit Kortikosteroiden behandelt werden mussten. Dadurch stellte sich im Lauf der Zeit ein iatrogener Morbus Cushing ein, der zum Absetzen der Kortikosteroide zwang. Als Folge nahmen die Linsen- und Glaskörpertrübungen wieder stärker zu, so dass der Patient schliesslich doch erblindete, darüberhinaus besteht sogar die Gefahr der Schrumpfung des Auges.

Die kombinierte Behandlung mit ALG, Aldosteron und Spironolactone begann bei dem in Göttingen behandelten Patienten (Pat. 30) etwa 9 Monate nach der Enukleation des verletzten linken Auges. Gegen Ende der Behandlung waren die entzündlichen Erscheinungen am erhaltenen unverletzten Auge soweit zurückgegangen, dass der Patient während der letzten 5 1/2 Jahre keine einschlägigen Medikamente mehr benötigte und das Auge bei erhaltenem Sehvermögen reizfrei blieb. Ein durch die Therapie bedingter Morbus Cushing hat sich völlig zurückgebildet.

Bei einem später mit ALG behandelten 3. Patienten aus München (Pat. 31) mit einer Retinadegeneration beider Augen konnte 9 Jahre nach Krankheitsbeginn zwar keine Besserung des Sehvermögens erzielt werden, es liess sich aber ein deutlicher Rückgang der zellulären Infiltration nachweisen (vgl. Tabelle 13).

Tabelle 12

Visuskontrollen bei einem Patienten mit sympathischer Ophthalmie

Datum	Visus	Bemerkungen
30.08.67		Enukleation des verletzten linken Auges
23.10.67	1,0	
28.11.68	0,3	Beginn der ALG-Behandlung
09.12.68	0,5	
13.12.68	0,6	
24.12.68		Ende der ALG-Behandlung
31.01.69	0,8	
14.08.70	1/35	Blindenschule

Tabelle 13

ALG-Behandlung bei sympathischer Ophthalmie

Pat.	Lokalisation	Dauer der Krankheit bis Behandlung (Jahre)	Vorbehandlung	ALG-Behandlung Dosis/Tag Dauer in Wochen	Klin. Ergebnis	Nachbeobachtung in Jahren
29	Rechtes Auge (li. enukleiert)	9;8	Kortikosteroide (M. Cushing)	20 mg ALG pro kg/KG	keine Entzündung für 1 1/2 Jahre	7
30	Rechtes Auge (li. enukleiert)	0;10	Kortikosteroide (M. Cushing)	5-20 mg ALG pro kg/KG + 9 mg Aldosteron + 600 mg Spirolactone	Ende der Entzündung, gutes Sehvermögen	5
31	Beide Augen (Retinadegeneration)	9;0	Kortikosteroide (M. Cushing)	20 mg ALG pro kg/KG + 150 mg Azathioprine	Rückgang der zellulären Infiltration, keine Verbesserung des Sehvermögens	2

4. Nebenwirkungen und Komplikationen

4.1. Im Zusammenhang mit der Ductus thoracicus-Drainage aufgetretene Probleme

Die häufigsten Schwierigkeiten bei Durchführung der Ductus thoracicus-Drainage brachte überraschenderweise die Substitution des Eiweissverlustes durch Humanalbumin-Konserven mit sich. Der besonderen Bedeutung dieser als Unverträglichkeitsreaktionen aufzufassenden Zwischenfälle wegen wurden sie in einer besonderen Publikation dargestellt und diskutiert. (Vgl. Lit. 139.)

Bei 8 von 18 Patienten mit Ductus thoracicus-Drainage traten Symptome auf wie Temperaturanstieg über 38°C, in 3 Fällen bis über 40°C*, Pulsbeschleunigung über 100/min bei 3 Patienten**, davon zweimal über 120/min, stärkere Blutdruckschwankungen bei 3 Patienten*** in 5 Fällen, Schüttelfrost bei 5 Patienten⁺ in 6 Fällen, sowie Jucken, Hautrötung und Erytheme. Seltener wurden Quaddeln, Somnolenz und Erbrechen beobachtet⁺⁺, die Tabellen 14 und 15 vermitteln einen Überblick über diese Symptome. Alle Unverträglichkeitsreaktionen verschwanden nach Absetzen der Albumin-Infusionen rasch wieder, einigen Patienten wurden relativ geringe Kortikosteroid-Dosen zusätzlich verabreicht (50 bis 100 mg Prednisolon). Wegen anhaltender Unverträglichkeitserscheinungen wurde 2 Patienten zeitweise die eigene zentrifugierte zellfreie Lymphe reinfundiert, wobei es ebenfalls zum Rückgang der beschriebenen Symptome kam (Pat. 10 und 14).

Nach Ausschluss anderer ätiologischer Faktoren - wie z.B. Arzneimittelexanthemen durch andere Medikamente oder akuten Infekten - wurden folgende Untersuchungsergebnisse festgehalten:

- * Pat. 6,21,26
- ** Pat. 6,24,26
- *** Pat. 6,14,26
- + Pat. 6,11,14,21,26
- ++ Pat. 21,26

- Die verwendeten Albumin-Infusionslösungen enthielten keine Verunreinigungen oder Pyrogene, es fanden sich aber zwischen 0,20 und 0,47‰ Äthylalkohol.
- Im Blutbild der Patienten kam es nicht zu einem Anstieg eosinophiler Granulozyten.
- Im Patientenserum liessen sich zirkulierende Antikörper gegen unbehandeltes Humanalbumin oder den Überstand ultrazentrifugierten Humanalbumins weder mit dem Agargel-Doppeldiffusionstest nach OUCHTERLONY noch mit der Methode der passiven Haemagglutination nachweisen, es fanden sich aber bei 3 Patienten präzipitierende Antikörper gegen Makroaggregate aus dem Bodensatz des ultrazentrifugierten Humanalbumins.
- Ein Intrakutantest mit 0,5%igem Humanalbumin zeigte bei 4 Patienten mit klinischer Humanalbuminunverträglichkeit eine positive Reaktion vom Soforttyp. Der Hauttest war vor Beginn der Ductus thoracicus-Drainage negativ ausgefallen.
- Die Antigeneliminationstechnik erbrachte bei einer Patientin mit klinischer Humanalbuminunverträglichkeit für das radioaktiv markierte Albumin eine Eliminationskurve vom Immuntyp, die für Sensibilisierung typisch ist. Bei 5 Kontrollpatienten verlief die Kurve dem normalen Albuminabbau entsprechend flach.

Die weitere Suche nach möglichen Ursachen ergab folgenden Zusammenhang: Patienten, die Unverträglichkeitserscheinungen innerhalb eines Tages nach der ersten Humanalbumin-Infusion gezeigt hatten, hatten zumeist 20%iges Humanalbumin bekommen. Ein Teil der Patienten bot diese Erscheinungen durchschnittlich um den 3. Tag, alle diese Patienten hatten 5% Humanalbumin erhalten. Eine Patientin hatte allerdings bereits auf geringe Mengen 5%iges Humanalbumin innerhalb kürzester Zeit mit Temperatur- und Blutdruckanstieg reagiert.

Anderweitige Komplikationen, die nicht im Zusammenhang mit der Infusion von Humanalbumin standen, waren nur selten zu beobachten. Ein Patient erlitt durch den operativen Eingriff beim Anlegen

Tabelle 14

Nebenwirkungen der Eiweissubstitution mit Humanalbumin

Temperaturanstieg über 38°C	7/18	Patienten
davon Fieber über 40°C	3/18	"
Pulsbeschleunigung	3/18	"
Blutdruckschwankungen	3/18	"
Schüttelfrost	5/18	"
Jucken, Erytheme, Quaddeln	3/18	"
Somnolenz	1/18	"
Erbrechen	1/18	"
Erhöhung der Serumtransaminasen über 20 mU/ml	4/18	"

Tabelle 15

Nebenwirkungen der Eiweissubstitution mit Humanalbumin

Patient	Verwend. d. Hum.-alb.	Konz.	Behandl. Tag	Fieber üb. 38°C	Tachykardie üb. 100/min	RR- Anstieg	RR- Abfall	Schüttelfrost	Haut- erschein.	Sonst.
6	20%		1.	40,4°C	x	x		x	Jucken, Erythem	Schwitzen
6	5%		4.		x	x		x	Jucken, Erythem	
9	5%		3.	x						
11	5%		3.	x				x		
14	5%		1.	x		x				
	5%		2.	x		x				
	20%		3.	x	Kreislauf- kollaps		x	x		
21	5%		3.	40,0°C						Somnolenz
24	20%		3.		x					
26	20%		sofort	40,2°C	x	x	später:x	x	Jucken, Erythem	Erbrechen
27	5%		6.	x					Jucken, Erythem	Quaddeln

Tabelle 16

Nebenwirkungen und Komplikationen während der ALG-Behandlung

Erhöhung der Serumtransaminasen über 20 mU/ml	8/18*	Patienten
Exantheme, Urtikaria	8/22	"
Temperaturerhöhung über 38°C	7/22	"
Venenrötung	6/22	"
Thrombozyten unter 100 000/mm ³	5/22	"
Tachykardie über 100/min, Blutdruckschwankungen	4/22	"
Schüttelfrost	3/22	"
Übelkeit, Erbrechen	2/22	"
Thrombophlebitis	2/22	"
Serumnephritis	2/22	"
Sensibilisierung gegen ALG	1/22	"

* bei 4/22 Patienten während ALG-Behandlung nicht gemessen

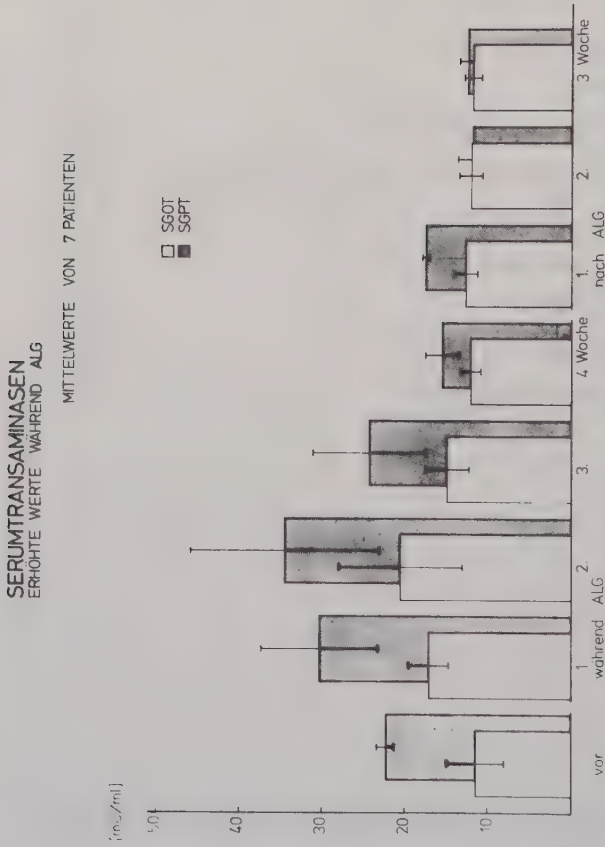


Abb. 16:
Serumtransaminasen während der ALG-Behandlung, dargestellt sind die Mittelwerte von 7 Patienten mit zeitweise pathologisch erhöhten Werten.

der Ductus thoracicus-Drainage eine Rekurrensparese (Pat. 20). Zum Abbruch der Drainage am 12. Tag zwang ein Hinterwandinfarkt des Herzens eines weiteren Patienten (Pat. 15). Nach dem Ziehen des Drainageschlauchs trat in einigen Fällen ein lokaler lymphatischer Erguss auf, der meist schon im Verlauf weniger Tage resorbiert war; nur einmal wurde eine operative Revision nötig (Pat. 26). In keinem Fall stellte sich ein Chylothorax ein.

4.2. Nebenwirkungen und Komplikationen während ALG-Behandlung

Auch die im Zusammenhang mit einer ALG-Behandlung denkbaren und tatsächlich aufgetretenen Nebenwirkungen und Komplikationen wurden bereits gesondert publiziert (Lit. 141).

- Lokale Reaktionen

Als lokale Reaktionen auf die intravenösen ALG-Infusionen stellten sich bei 6 Patienten* wiederholt Venenrötungen an der Punktionsstelle und proximal davon ein. Die offensichtlich starke Reizung der Gefäßwände führte bei 2 Patienten zu Thrombophlebitiden (Pat. 8, 17).

- Allgemeine Reaktionen

Hier fiel am häufigsten eine Erhöhung der Serumtransaminasen auf, 8 Patienten** wiesen pathologische Werte über 20 mU/ml auf. Die höchsten Werte wurden meist in der 2. Behandlungswoche erreicht, im allgemeinen waren sie bis zur 4. Behandlungswoche wieder in den normalen Bereich zurückgekehrt (vgl. Abb.16). Als Ausdruck generalisierter Unverträglichkeitsreaktionen traten bei 8 Patienten*** wiederholt Exantheme, Urtikaria und Juckreiz auf, einmal gelang es durch Erhöhung der täglichen ALG-Dosis von 20 ml auf 35 ml (und eine zusätzliche Gabe von 25 mg Promethazin) die Urtikaria abklingen zu lassen. Bei 7 Patienten trat nach

* Pat. 4,8,9,13,17,21

** Pat. 1,3,9,17,16,21,26,30

*** Pat. 4,8,13,18,23,28,29,30

einzelnen ALG-Infusionen Fieber über 38°C auf*, dabei liess sich aber keine Verbindung zur gesamten Behandlungsdauer herstellen. Leichte Pulsbeschleunigung und Blutdruckschwankungen wurden bei allen Patienten als Reaktion auf die ALG-Infusion registriert, aber nur 4 Patienten zeigten Tachykardien über 100/min und heftigere Blutdruckschwankungen**. Schüttelfrost machte sich bei 3 Patienten bemerkbar*** und bei 2 Patienten trat in 3 Fällen Übelkeit und Erbrechen auf (Pat. 19, 30). Thrombozytopenien unter $100\,000/\text{mm}^3$ stellten sich bei 5 Patienten trotz normaler Ausgangswerte ein⁺, einmal wurde ein niedrigster Wert von $30\,000/\text{mm}^3$ gezählt (Pat. 30). Die Thrombozytenzahlen hatten sich meist in der 3. Behandlungswoche wieder normalisiert.

Ein vorzeitiger Abbruch der ALG-Behandlung wurde sechsmal notwendig: Eine Patientin (Pat. 23) war nach der ersten Behandlungswoche sensibilisiert, präzipitierende Antikörper gegen das verwendete ALG konnten nachgewiesen werden. Eine beginnende Serumnephritis zwang zum Abbruch der ALG-Behandlung zweier Patienten nach 15 bzw. 13 Tagen Dauer (Pat. 17 bzw. 18). Ein Patient erlitt eine Magenperforation, sehr wahrscheinlich als Folge einer vorausgegangenen langdauernden Behandlung mit hohen Dosen Kortikosteroiden. Die ALG-Infusionen wurden am 17. Tag abgesetzt, 2 Tage darauf verstarb der Patient (Pat. 19). Starke Fieberschübe und allergische Erscheinungen zwangen bei einem weiteren Patienten zum Abbruch der ALG-Behandlung am 19. Behandlungstag (Pat. 13). Aus "psychologischen" Gründen wurde die ALG-Behandlung eines 8. Patienten nach 24 Tagen nicht mehr fortgesetzt (Pat. 20).

* Pat. 9,11,16,23,28,29,30

** Pat. 1,16,18,21

*** Pat. 3,8,21

+ Pat. 9,16,17,18,29

D. DISKUSSION

1. Laborbefunde bei Ductus thoracicus-Drainage

Die anatomischen Verhältnisse, die bei der Operation zum Anlegen der Ductus thoracicus-Drainage gefunden wurden, weichen nicht wesentlich von bekannten Ergebnissen ab (vgl. z.B. Lit. 12, 186). BARTOŠ & BRZEK berichten allerdings über 26 misslungene Operationsversuche bei insgesamt 316 Patienten. Die Ursache für das Misslingen war, dass pathologisch veränderte Lymphknoten in den terminalen Abschnitt des Ductus thoracicus eingewachsen waren. Schwierigkeiten dieser Art waren jedoch bei den im Rahmen dieser Arbeit referierten Patienten kaum zu erwarten, da die Indikationen andere als bei BARTOŠ & BRZEK waren.

Unabhängig von der behandelten Grunderkrankung scheint die Lymphkinetik zu sein. Ein Lymphfluss mit durchschnittlichen Werten um 0,67 ml/min bis 1,12 ml/min wird auch von ECKMANN und Mitarbeitern berichtet; sie bestätigen auch die Beobachtung, dass der Lymphfluss in den frühen Morgenstunden die geringsten Werte aufwies (Lit. 38). Grössere Lymphmengen - zwischen 1 und 18 Litern pro Tag - werden von SARLES et al. angegeben, diese Werte sind etwa dreimal so gross wie die von uns beobachteten. Zur Erklärung dieser Differenz muss wohl die Abhängigkeit des Lymphflusses vom zentralen Venendruck bzw. vom Flüssigkeitshaushalt in Betracht gezogen werden (Lit. 45). Die unterschiedlich über den Tag verteilte Flüssigkeitszufuhr verursacht sicher Schwankungen im Lymphfluss, es scheinen aber darüber hinaus biologische tageszeitliche Schwankungen zu existieren (vgl. auch Abb. 4). Die Orthostase kann als Ursache vernachlässigt werden, da die Patienten auch tagsüber fast ausschliesslich im Bett lagen.

Zusammen mit der Lymphflüssigkeit entleerten sich täglich zwischen $2,5$ und 15×10^9 Lymphzellen. Bei einer durchschnittlichen Drainagedauer von 8,9 Tagen konnten im Mittel 66×10^9 Zellen mit jeder durchgeführten Drainage entzogen werden. ECKMANN konnte bei seinen Drainage zwischen 4 und 8×10^9 Zellen pro Tag entfernen (Lit. 38), und auch SARLES berichtet über anfängliche Verluste bis zu 9×10^9 Zellen pro Tag. Im Lauf der Drainage habe sich der tägliche Zellverlust bei $0,5$ bis $1,2 \times 10^9$ Zellen stabilisiert. Da sich die Drainagen von SARLES über etwa 60 Tage vor den jeweils beabsichtigten Nierentransplantationen erstreckten, konnte er mit jeder Drainage zwischen 57 und 331×10^9 Zellen entfernen. Lediglich ein Patient lag mit 10×10^9 Zellen deutlich unter diesen Werten, was von SARLES als Hauptursache für eine akute Abstossungsreaktion 2 Monate nach der Nierentransplantation angesehen wird (Lit. 150). Dieser Befund würde auch die von BARTOŠ & BRZEK geäußerte Ansicht stützen, dass sich eine immunsuppressive Wirkung erst nach Entfernung von mindestens 20×10^9 Zellen bemerkbar mache (Lit. 12).

Mit einer einwöchigen Dauer der Ductus thoracicus-Drainage - wie sie von uns geplant war - müsste sich also auch eine ausreichende immunsuppressive Wirkung erzielen lassen (vgl. z.B. Lit. 71, 110, 157, 168), obwohl SARLES von einer konstanten Lymphopenie mit Werten um 10 bis 15% des Ausgangswertes erst nach 30 bis 40 Tagen ununterbrochener Drainage berichtet. Von Bedeutung hierfür scheint die nur zögernd vor sich gehende Entleerung der peripheren Pools (Lymphknoten, Milz und Darmwände) zu sein, die von SARLES auch bioptisch nachgewiesen werden konnte. MACHLEDER berechnet neuerdings den "Residual Lymphocyte Output" als Quotienten Lymphzellausstoss letzte Woche durch Lymphzellausstoss erste Woche und fand eine indirekte Korrelation zwischen RLO und der Überlebenszeit von Hauttransplantaten bei Rheumatikern mit Ductus thoracicus-Drainage (Lit. 104). Dieser RLO erscheint jedoch als Mass für die immun-

suppressive Wirksamkeit einer Ductus thoracicus-Drainage erst bei einer Dauer von mindestens 5 Wochen brauchbar.

Die Änderungen der Zellstruktur mit deutlicher Zunahme der grösseren Zellformen und der Zellorganellen, die im Tierexperiment von verschiedenen Autoren beschrieben worden sind (Lit. 75, 85, 96, 154) manifestierten sich auch bei den Patienten dieser Arbeit. Die Änderungen lassen sich einerseits als Folge der Stimulierung auffassen, andererseits wäre es aber auch vorstellbar, dass durch den beträchtlichen Entzug an Zellen vermehrt Lymphzellen nachgebildet werden, so dass die ultrastrukturellen Änderungen eventuell unreifen Zellen zuzuordnen wären (Lit. 96, 99, 100, 101). Ein vermehrtes Auftreten unreifer Zellen hätte jedoch in den gleichzeitig angefertigten Differentialblutbildern eine Linksverschiebung hervorrufen müssen, die kaum und nur wenig ausgeprägt beobachtet werden konnte.

Um über die Verringerung der zellulären Antikörper hinaus auch eine Verringerung der humoralen Antikörper zu erreichen, sollte der durch das Abfliessen der Lymphe entstehende Eiweissverlust nicht mit Reinfusionen der eigenen zellfreien Lymphe substituiert werden, sondern mit Humanalbuminkonserven. Ein Gelingen dieser Absicht lässt sich aufgrund der signifikanten Abnahme der Gamma Globuline um 32% des Ausgangswertes annehmen. Eine Hypogammaglobulinämie wird auch von ECKMANN beschrieben, er führt sie vor allem auf eine Abnahme des IgG zurück, während IgA weniger und IgM kaum abgenommen hätten (Lit. 38).

Von Interesse erscheint weiter, dass gerade bei diesen Patienten eine Eiweissubstitution mit Humanalbumin über einen längeren Zeitraum durchgeführt werden konnte, auch wenn es dabei zu Komplikationen kam, die nur dem Humanalbumin angelastet werden müssen. Wegen der besonderen Bedeutung dieser Komplikationen werden sie weiter unten gesondert diskutiert. Das Phänomen, dass

die Alpha-Globuline im Serum ebenso wie die Albumine nur einen geringen Abfall im Normbereich zeigten, während die Beta-Globuline stärker und die Gamma-Globuline am stärksten abfielen (vgl. Abb. 7), hat noch keine befriedigende Erklärung gefunden, da ja bei sorgfältiger Bilanzierung allenfalls ein konstanter Albuminspiegel zu erwarten gewesen wäre (vgl. auch Lit. 140).

2. Laborbefunde bei ALG-Behandlung

Die unter ALG-Behandlung auftretende Abnahme der Lymphozyten im peripheren Blut kam nicht unerwartet. Sie wurde bereits 1967 von PICHLMAYR am Hund gezeigt (Lit. 124), BRENDDEL & LAND wiesen bei in vitro-Versuchen eine Zerstörung von etwa 80% der kleinen Lymphozyten durch ALG nach (Lit. 28, 156). Die Frage nach der Notwendigkeit einer Lymphopenie zur Erzielung eines immunsuppressiven Effekts wurde schon von RING 1970 gestellt, in Übereinstimmung mit anderen Autoren gelangt er zu der Auffassung, dass das Eintreten einer Lymphopenie zwar als Indiz für die immunsuppressive Wirkung des verwendeten ALG gelten kann, nicht jedoch als alleiniger, kausaler Wirkungsmechanismus (Lit. 28, 73, 92, 137, 148). Diese Meinung wird auch von weiteren Autoren geteilt (Lit. 1, 158), sie erscheint deshalb von besonderer Bedeutung, weil

1. eine immunsuppressive Wirkung des ALG im Rahmen dieser Arbeit nicht direkt nachgewiesen werden kann,
2. ALG zur Erzielung einer maximalen Immunsuppression mit anderen Immunsuppressiva kombiniert wurde und
3. das Behandlungsergebnis nicht in so unmittelbarer Weise mit dem Grad der Immunsuppression zu korrelieren ist wie dies bei Organtransplantationen der Fall sein mag. (Vgl. z.B. Lit. 25, 26, 29, 87, 129, 162, 169)

Das heisst, dass Behandlungserfolge oder die eventuelle kausale Wirksamkeit der angewendeten Immunsuppressiva bei neurologischen Autoimmunerkrankungen solange indirekt nachgewiesen werden müs-

sen, als es - mit Ausnahme der Myasthenia gravis - keine Laborwerte gibt, die unmittelbar mit dem momentan gebotenen klinischen Bild korrelieren, oder der Angriffspunkt im Pathomechanismus der behandelten Krankheit nicht eindeutig spezifiziert ist.

3. Klinisch - neurologische Ergebnisse

- Demyelinisierende Erkrankungen

Die Tabellen 10 und 11 können die erzielten Behandlungserfolge nur verkürzt wiedergeben. Zumindest für die Diskussion erscheint es unerlässlich, zwischen schubförmig - intermittierenden und chronisch - progredienten Verläufen zu unterscheiden:

In der 1. Gruppe (ALG nach Drainage) fanden sich vor allem Patienten mit schubförmig-intermittierendem Verlauf, von diesen 7 Patienten war nur ein einziger langfristig unverändert, obwohl er anfangs eine Besserung gezeigt hatte (Pat. 9), alle übrigen hatten sich langfristig gebessert. Von zwei Patienten mit einem chronisch-progredienten Krankheitsverlauf hatte sich einer anfänglich sogar gebessert, nach dem letzten vorliegenden Befund muss aber bei beiden eine Verschlechterung im Vergleich zum Zustand vor der Behandlung konstatiert werden. In der 2. Gruppe (Behandlung ohne Ductus thoracicus-Drainage) überwiegen die Patienten mit chronisch-progredienter MS, von 4 Patienten hatten sich 2 zunächst etwas verbessert, 2 andere waren unverändert. 3 Patienten mit schubförmig-intermittierendem Verlauf zeigten bei Beendigung der ALG-Behandlung und kurz danach eine Besserung. Im Lauf der Nachbeobachtungszeit verschlechterten sich jedoch alle Patienten der 2. Gruppe über den Schweregrad der Erkrankung zu Behandlungsbeginn hinaus. Von 7 Patienten der 3. Gruppe (Behandlung ohne ALG) litten 5 an schubförmiger MS, 2 an E.D., deren Verlauf eher als chronisch-progredient bezeichnet werden muss. Besondere Erwähnung verdient die Beobachtung, dass 2 Patienten (Pat. 6 und 24) nach Beendigung der Ductus thoracicus-Drainage eine klinische Besserung zeigten, die etwa 1 Jahr anhielt, so dass zwischenzeitlich 3 Patienten, davon eine Patientin mit E.D., eine längeranhaltende Besserung verzeichnen konnten. Später verschlechterten sich allerdings die beiden erwähnten Patienten rapide, einer ist inzwischen verstorben (Pat. 6). Des-

wegen erschien es nötig, die zu Behandlungsbeginn gestellte Diagnose eines schubförmig-intermittierenden Verlaufs zu korrigieren; nach dem jetzt gebotenen Krankheitsbild müsste man 5 weitere Krankheitsverläufe (bei Pat. 6, 7, 8, 11, 15) als chronisch-progredient einstufen. Von nunmehr noch insgesamt 10 Patienten mit intermittierend-schubförmigem Verlauf waren 5 während der gesamten Nachbeobachtungszeit von bis zu 6 Jahren nie wieder so schwer erkrankt wie zu Behandlungsbeginn. Einer bot zuletzt eine gleich einzustufende Symptomatik wie zu Behandlungsbeginn und 3 waren schlechter. Eine Patientin war während der Nachbeobachtungszeit nicht konsequent nach den Skalen eingestuft worden.

Es dürfte schwerfallen, diesen Erfolg als zufällig abzutun, selbst wenn man annimmt, dass alle Patienten zu einem Zeitpunkt in Behandlung kamen, als sie klinisch nach Anzahl und Schweregrad der Symptome das manifeste Bild eines Schubes boten und die Behandlung mit ALG oder Ductus thoracicus-Drainage mit dem Abklingen des Schubes zeitlich zusammenfiel. Für die intermittierende Verlaufsform der MS ist eine Rate von Spontanremissionen zwischen 60 und 80% beschrieben, das bedeutet, dass sich die klinisch fassbaren Symptome auch ohne Therapie zurückbilden können, möglicherweise sogar restlos (Lit. 54). Angeblich sollen die symptomarmen Intervalle bis zu 15 Jahren andauern können (Lit. 117). Es bleibt aber eine beträchtliche Wahrscheinlichkeit für eine sistierende oder sogar zunehmende Symptomatik und für erneute Schübe, vor allem in einem langen Beobachtungszeitraum. Eine eindeutige Aussage kann nur eine einwandfreie Statistik erbringen, Probleme einer statistischen Bearbeitung der Behandlungsergebnisse sollen weiter unten diskutiert werden. Mit statistischen Methoden könnte auch eine Aussage darüber gemacht werden, ob sich die Patienten, die sich verschlechtert haben, nicht ohne Behandlung wesentlich schneller und gravierender verschlechtert hätten. Aber auch ohne Statistik erscheint die Annahme

eines eindeutigen Behandlungserfolges von möglicherweise begrenzter Dauer wohlbegründet, weil nur solche Patienten als gebessert gewertet wurden, die in einem z.T. beachtlichen Nachbeobachtungszeitraum von bis zu 6 Jahren zu keinem Zeitpunkt eine gleich oder stärker ausgeprägte Symptomatik boten wie zu Behandlungsbeginn.

Nach den gleichen Kriterien wurden die Patienten mit chronisch-progredientem Krankheitsbild beurteilt, nach Korrektur der Diagnose waren es insgesamt 13. Davon hatten sich langfristig 2 gebessert, das heisst also, dass sie nach Behandlung nie wieder den gleichen Schweregrad der Erkrankung aufwiesen wie zu Beginn. Ein Patient war unverändert und alle übrigen hatten sich verschlechtert. Auch wenn man berücksichtigt, dass beide Patienten mit klinischer Besserung zunächst unter der Diagnose "schubförmig-intermittierende MS" liefen, so muss man doch dieses Ergebnis als besonderen Erfolg werten, da KURTZKE (Lit. 78) für Symptome, die mindestens für die Dauer eines Jahres bestanden haben, eine Häufigkeit an Spontanremissionen von nur 7% beschreibt; mit steigender Krankheitsdauer soll sich diese Rate weiter verringern. Von Interesse wäre auch hier die Frage nach dem weiteren Krankheitsverlauf ohne Behandlung, eine vorstellbare Verminderung der Progredienz liesse sich nur statisch nachweisen.

Zusammenfassend lässt sich also festhalten, dass langanhaltende klinische Besserungen vor allem bei Patienten mit intermittierendem Krankheitsverlauf erzielt werden konnten, besonders, wenn die Patienten mit dem kompletten Schema der maximalen Immunsuppression behandelt wurden. Als besonderer Erfolg muss eine klinische Besserung im gesamten Nachbeobachtungszeitraum bei 2 Patienten mit chronisch-progredientem Krankheitsgeschehen gewertet werden. Zur genauen Beurteilung des Behandlungserfolgs bedarf es statistischer Verfahren.

- Statistische Verfahren zur Verlaufsbeurteilung demyelinisierender Erkrankungen

T.FOG's scoring system wurde 1965 veröffentlicht (Lit. 46). Es ermöglicht eine Bewertung von Krankheitssymptomen mit Punkten, die Summe dieser Punkte aus einer Untersuchung gibt den Schweregrad der Erkrankung zum Untersuchungszeitpunkt valide mit dieser Zahl wieder. Mit wiederholten Untersuchungen lässt sich der Krankheitsverlauf kurvenmässig erfassen. Durch Anpassung einer Regressionslinie nach der Methode der kleinsten Quadrate kann eine durchschnittliche Aktivität des pathologischen Prozesses bei einem einzelnen MS-Patienten konstruiert werden, die bei dem jeweiligen Patienten konstant bleibt, unabhängig von den momentan klinisch manifesten Symptomen und davon, ob die Krankheit schubförmig-intermittierend oder chronisch-progredient verläuft. FOG fand drei typische Verlaufskurven: Eine lineare, eine exponentiale und eine logarithmische (Lit. 46a). Diese Methode unterliegt freilich dem Fehler der Stichprobe (vgl. z.B. Lit. 184), das heisst, dass eine ausreichend grosse Anzahl von Beobachtungen, bzw. Untersuchungsterminen über einen ausreichend langen Zeitraum verteilt vorliegen muss. FOG legte seinen Berechnungen etwa 6 bis 10 Untersuchungen pro Jahr und Patient über einen Zeitraum von 10 Jahren zugrunde. Würden von einem Patienten vor einer bestimmten Behandlung ausreichend viele Untersuchungsbefunde vorliegen und ebenso danach, so könnte man im intraindividuellen Vergleich eine statistisch einwandfreie Aussage über den Behandlungserfolg machen. Leider ist dies im Rahmen der vorliegenden Arbeit nicht möglich, da vor allem über den Zeitraum vor der Behandlung mit ALG oder Ductus thoracicus-Drainage allenfalls ungenaue anamnestiche Angaben der Patienten, aber keine hinreichend objektivierten Untersuchungsbefunde vorliegen. Dennoch hat das Punktesystem nach T.FOG auch für die vorliegende Arbeit gute Dienste geleistet, weil es eine kurze und objektive Darstellung der klinischen Befunde ermöglicht hat und das relativ grobe Raster der BRONX scale in hervorragender Weise ergänzt.

Die Schubrate, das ist die mittlere Häufigkeit der Schübe pro Jahr, ermöglicht bei grösseren Patientenkollektiven Aussagen über Behandlungserfolge bei intermittierenden Krankheitsverläufen. Die an sich einfache Ermittlung der Schubrate stösst jedoch auf folgende Schwierigkeiten: Eine einheitliche Definition des Phänomens "Schub" existiert in der Literatur nicht. Es werden durchweg unterschiedliche willkürliche Definitionen benützt, deren Zustandekommen nur selten beschrieben wird. Beim Vergleich der Schubraten vor und nach Behandlung sollte eine Äusserung von LHERMITTE und Mitarbeitern Berücksichtigung finden, aus der hervorgeht "dass man 590 Patienten während eines Jahres oder 190 Patienten während zweier Jahre verfolgen müsste, bevor man von einer Behandlung sagen könnte, dass sie die Häufigkeit der Schübe um 25% vermindert." Ebenfalls an mehreren hundert Patienten wurden vergleichbare Angaben über die Schubrate unbehandelter Patienten gewonnen, die Angaben in der Literatur schwanken zwischen 0,2 und 1,25 (Lit. 54, 55a).

Nicht zuletzt steht einer statistischen Auswertung der Ergebnisse dieser Arbeit die Inhomogenität des behandelten Patientenguts im Weg, das eine denkbar ungünstige Auslese darstellt. Abbildung 1 versucht, die beträchtlichen Unterschiede in Altersverteilung, Krankheitsdauer, Schweregrad der Erkrankung zu Behandlungsbeginn und der Form der Behandlung augenfällig zu demonstrieren.

Es bleibt das Dilemma, einen eindeutigen klinischen Behandlungserfolg statistisch nicht untermauern zu können, solange mit der Statistik auch ihre Grundlagen ernst genommen werden sollen. Unter diesem Aspekt mag auch eine kanadische Studie gesehen werden, in der behauptet wird, dass ALG bei der Behandlung der MS keine Rolle spielen könne, weil 4 Patienten mit einem schweren chronisch-progredienten Krankheitsverlauf keine Besserung gezeigt hatten, nachdem sie mit minimalen Dosen ALG über 7 bis

10 Tage behandelt worden waren. Die Nachbeobachtungszeit betrug zwischen 1 und 2 Jahren. Es soll nochmals betont werden, dass im Rahmen dieser Arbeit eine Statistik deshalb nicht aufgestellt wird, weil die grundlegenden Voraussetzungen einer Statistik nicht missachtet werden sollen. Diese Feststellung erscheint umso weniger als Manko dieser Arbeit, als derzeit mit 25 Patienten das umfangreichste Patientenkollektiv mit der längsten Nachbeobachtungszeit - bis zu 7 Jahren - überblickt wird. Es ist jedoch geplant, bei weiteren Behandlungsversuchen ausreichendes Material für eine einwandfreie Statistik zu gewinnen.

- Myatrophe Lateralsklerose (MALS)

Das in einem Fall beobachtete monatelange Sistieren des Krankheitsverlaufs und die im EMG objektivierten Verbesserungen erscheinen nicht nur als klinischer Behandlungserfolg von besonderer Bedeutung. Sie müssen darüberhinaus als Bestätigung der Wirksamkeit einer immunsuppressiven Behandlung bei MALS betrachtet werden und geben damit einen zusätzlichen Hinweis auf die Beteiligung autoaggressiver Mechanismen beim Ablauf der MALS (Lit. 35). Das Ausbleiben eines therapeutischen Erfolgs bei einem zweiten Patienten lässt sich mit grosser Wahrscheinlichkeit auf die vergleichsweise geringe Immunsuppression zurückführen (Behandlung ohne ALG), da beide Patienten vergleichbare Vorbedingungen mitbrachten (vgl. Tab. 1). Der zweite Patient ist in der Zwischenzeit verstorben.

- Myasthenia gravis

Bei der Patientin mit Myasthenia gravis konnte nach der ALG-Behandlung die täglich benötigte Pyridostigminosis auf die Hälfte gesenkt werden. Dies muss als eindeutig messbarer Behandlungserfolg gewertet werden, auch wenn sich im klinischen Bild keine wesentliche Besserung abzeichnete (Lit. 113). Eine Ursache für das Ausbleiben einer wesentlichen klinischen Besserung ist vielleicht in der längeren Dauer der Vorgeschichte oder der relativ

niedrigen Dosierung des damals verwendeten ALS zu sehen. Eine kurze Dauer der Myasthenie vor Behandlung wird jedenfalls von MERTENS & BALZEREIT (Lit. 113) als günstige Voraussetzung zur Heilung bezeichnet, sie selbst berichten in 34 von 40 Fällen über eindeutige Erfolge immunsuppressiver Behandlung durch 6-Mercaptopurin.

- Sympathische Ophthalmie

Eine positive Beeinflussung des Krankheitsverlaufs lässt sich bei allen 3 Patienten festhalten, die im besten Fall eine Wiederherstellung und Erhaltung des Sehvermögens beinhaltet und als minimalen, aber eindeutigen Erfolg einen Rückgang der zellulären Infiltration. Das erzielte Behandlungsergebnis scheint im wesentlichen von 2 Faktoren abhängig zu sein, nämlich von der Dauer der Krankheit bis zur ALG-Behandlung und von der Länge der immunsuppressiven Behandlung. Das beste Ergebnis wurde bei dem Patienten erreicht, bei dem die Vorgeschichte am kürzesten und die Dauer der ALG-Behandlung um ein 4-faches länger war als bei den anderen beiden Patienten.

4. Nebenwirkungen und Komplikationen

4.1. Bei Ductus thoracicus-Drainage

Bei Durchführung der Ductus thoracicus-Drainage entstanden die meisten Probleme im Zusammenhang mit der Eiweiss-Substitution durch Humanalbuminkonserven, sie kamen etwas überraschend und waren in dieser Häufigkeit eigentlich nicht zu erwarten. Immerhin waren 45% der Patienten mit Ductus thoracicus-Drainage betroffen, während z.B. SCHMIDT und Mitarbeiter (Lit. 153) über nur 3 Fälle von Humanalbuminunverträglichkeit bei 293 Patienten mit anderen Erkrankungen berichtet.

Humanalbuminkonserven als Verursacher der Unverträglichkeitserscheinungen erscheinen gesichert, da im Einzelfall Infekte oder durch andere Medikamente ausgelöste Allergien ausgeschlossen werden konnten und die Erscheinungen nach Absetzen der Albumininfusionen prompt verschwanden. Der Zeitpunkt der erstmaligen Manifestation scheint von der Konzentration und damit von der Menge des infundierten Humanalbumins abzuhängen. Abhängig von der Lagerungsdauer scheinen sich im Humanalbumin Makroaggregate zu bilden, gegen die praezipitierende Antikörper im Serum von 3 Patienten nachgewiesen werden konnten. Eventuell mag der in den Humanalbuminkonserven enthaltene Rest von Aethylalkohol die Bildung dieser Makroaggregate begünstigen. Da sich nicht bei allen Patienten Unverträglichkeitserscheinungen hervorrufen liessen, müssten die beschriebenen Makroaggregate als auslösender Faktor auf eine gesteigerte Disposition zu Allergien bei den jeweiligen Patienten treffen, die aber bei Autoimmunerkrankungen aufgrund zahlreicher Beobachtungen angenommen werden kann. Nicht zuletzt konnten 4 der betroffenen Patienten nicht mit ALG behandelt werden, da sie im Hauttest schon auf normales Pferde-IgG positiv reagiert hatten. Passive Tetanusimpfungen waren jedoch nicht bei allen dieser Patienten anamnestic sicher auszuschliessen.

Als Ausweichmöglichkeit bietet sich die ausschliessliche Verwendung ultrazentrifugierten Humanalbumins an, diese allerdings sehr aufwendige Methode wurde neuerdings von RING bei einigen Patienten mit Erfolg angewendet. Die ebenso aufwendige Zentrifugierung und anschliessende Reinfusion der eigenen Lymphe, die auch bei einigen Patienten dieser Arbeit durchgeführt wurde, beinhaltet den Nachteil der Reinfusion humoraler Antikörper und würde damit den Erfolg der Drainage zumindest teilweise in Frage stellen.

Angesichts der wenigen sonstigen Komplikationen bei Durchführung der Ductus thoracicus-Drainage erscheint es bemerkenswert, dass in keinem einzigen Fall ein Chylothorax entstand. In diesem Zusammenhang ist auch eine Studie von LOB und Mitarbeitern (Lit. 102) von Interesse; er konnte die Ausbildung von Umgehungskreisläufen innerhalb von Stunden nach arterieller Unterbindung des Ductus thoracicus beim Hund nachweisen. Dieses Ergebnis und die Befunde der bei einigen Patienten durchgeführten Lymphografien, die eine einwandfreie Wiederherstellung des lymphatischen Kreislaufs nach Ziehen der Ductus thoracicus-Drainage zeigen, erlauben den Schluss, dass das Risiko einer Ductus thoracicus-Drainage weniger in der Durchführung selbst als vielmehr in den Begleitumständen zu sehen ist. Diese Ansicht findet eine Bestätigung in den Ergebnissen von BARTOS & BRZEK (Lit. 12), die über bedeutungslose Komplikationen bei 37 von 316 Patienten berichten; in einem einzigen Fall sei es zu einem asymptomatischen Pneumothorax gekommen.

4.2. Bei ALG-Behandlung

Eine umfassendere Darstellung und Diskussion der unter ALG-Behandlung theoretisch zu erwartenden und der tatsächlich eingetretenen Komplikationen findet sich bei RING und Mitarbeitern (Lit. 141), dort wird auch über einige Patienten dieser Arbeit berichtet. Dabei muss festgehalten werden, dass eine Toxizität

von ALG gegen innere Organe nie beobachtet wurde, sofern die verwendete ALG-Charge keine Antikörper gegen Basalmembran enthielt; bei 2 Patienten allerdings musste die ALG-Behandlung wegen beginnender Serumnephritiden abgebrochen werden, die verwendeten ALG-Chargen enthielten Basalmembran-Antikörper.

Lokale Reaktionen auf ALG-Infusionen liessen sich meist bei Stase beobachten, z.B. bei paravenöser Infusion, RING berichtet auch über lokale Reaktionen bei Empfängern von Nierentransplantaten, wenn die Infusionen distal verödeter Shunts angelegt wurden (Lit. 137). Durch Anlegen zentraler Venenkatheter sind diese lokalen Reaktionen durchaus vermeidbar; eine geringe Infusionsgeschwindigkeit scheint ebenfalls die Häufigkeit von Nebenwirkungen zu verringern, es wurden damit auch allgemeine Reaktionen wie Schüttelfrost, Fieber und Tachykardien weitgehend vermieden, da sie möglicherweise durch beim Zellzerfall freigewordene Pyrogene ausgelöst werden.

Die aufgetretenen Fälle von Serumnephritis und Urtikaria können unter dem Begriff "Serumkrankheit" zusammengefasst werden, da als auslösender Faktor wohl die Ablagerung zirkulierender Antigen-Antikörperkomplexe zwischen Basalmembran und Endothel- (bzw. Epithel-) Zelle anzusehen ist. Diese Nebenwirkungen waren mit Ausnahme eines Patienten nur bei Fehlen einer vorausgehenden Toleranzinduktion zu beobachten, somit scheinen diese Befunde die Wirksamkeit der Toleranzinduktion zu bestätigen (Lit. 86). Weiter unterdrückt werden kann die Antikörperbildung durch gleichzeitige Gaben von Azathioprine, wie dies im Schema der maximalen Immunsuppression vorgesehen ist. Die dadurch zumindest theoretisch gesteigerte Infektanfälligkeit zwingt zu strengster Pflegehygiene. Klinisch fassbare Zeichen eines Infekts waren bei keinem Patienten während der ALG-Behandlung zu bemerken. Nur durch sorgfältigste Absorption des verwendeten ALG, laufende Blutbildkontrollen und eventuelles Absetzen bei entsprechend er-

niedrigen Werten lassen sich die haematologischen Nebenwirkungen wie Thrombopenien und Anämien vermeiden, die durch Antikörper gegen zirkulierende Zellen und möglicherweise auch durch Markdepression hervorgerufen werden. Es spricht für die Güte des verwendeten ALG, dass ein Absetzen aus diesen Gründen bei unseren Patienten nie erforderlich war. Aus der Literatur sind insgesamt 6 Fälle mit Purpura bekannt, bei einem Patienten seien einmal sogar nur 6 000 Thrombozyten/mm³ gezählt worden (Lit. 103, 158). Sofortiges Absetzen der ALG-Infusionen ist natürlich auch erforderlich bei einer einmal eingetretenen Sensibilisierung, obwohl hier noch die Möglichkeit einer Weiterführung oder Wiederaufnahme der Behandlung mit ALG eines anderen Spenders (z.B. Kaninchen oder Ziege) gegeben ist.

Es erscheint nicht berechtigt, in der Erhöhung der Serumtransaminasen während ALG-Behandlung ein Zeichen von Lebertoxizität zu sehen, da die Erhöhung nur mässig und auch bei Patienten zu beobachten war, die ohne ALG behandelt worden waren. Zumindest theoretisch in Betracht gezogen werden muss eine Serumhepatitis, nachdem ALG im Verlauf des Herstellungsvorganges gegen Blut absorbiert wird, es deutete aber kein klinischer Hinweis in dieser Richtung.

Mutagene oder teratogene Wirkungen von ALG wurden bis jetzt in keinem Fall registriert, hierüber ist aber sicher noch kein abschliessendes Urteil möglich.

5. Abschliessende Überlegungen

Das Behandlungsschema der "maximalen Immunsuppression" scheint sich in der Praxis bewährt zu haben, wenn auch klar festgehalten werden muss, dass es bei etwa 1/3 der behandelten Patienten nicht in vollem Umfang durchgeführt werden konnte. Bei Patienten mit bestehender Sensibilisierung gegen Pferde-IgG könnte eine möglichst lange Dauer der Ductus thoracicus-Drainage angestrebt werden, als limitierender Faktor treten hier allerdings Unverträglichkeitserscheinungen gegen Humanalbumin auf. Sie lassen sich mit erhöhtem Arbeitsaufwand durch Ultrazentrifugieren des verwendeten Humanalbumins umgehen. Mit dem Nachteil, vorhandene humorale Auto-Antikörper mit zu reinfundieren, bleibt auch die Möglichkeit der Reinfusion der eigenen zentrifugierten Lymphe.

Aus dem Behandlungserfolg eines Patienten mit sympathischer Ophthalmie lässt sich der Schluss ziehen, dass auch eine Ausdehnung der ALG-Behandlung auf einen wesentlich längeren Zeitraum aussichtsreich ist. Es wäre auch die Möglichkeit einer wiederholten Anwendung des gesamten Behandlungsschemas gegeben, eine Wiederholung der Ductus thoracicus-Drainage wurde bereits versucht, eine zweite ALG-Behandlung bei einer Patientin ist bereits erfolgreich durchgeführt.

Unabhängig von den behandelten Krankheitsbildern bestätigen die gemachten Erfahrungen, dass eine immunsuppressive Behandlung dann die besten Erfolgsaussichten bietet, wenn die Vorgeschichte der Erkrankung möglichst kurz ist, womöglich unter einem Jahr. Auch scheint es, dass speziell bei den demyelinisierenden Erkrankungen Krankheitsbilder mit akuten Schüben eher auf Immunsuppressiva ansprechen und länger anhaltende Besserungen zeigen als chronisch-progrediente Verlaufsformen, besonders, wenn das Behandlungsschema vollständig eingesetzt werden kann. Um den Behandlungserfolg besser verifizieren zu können, sollten alle

Patienten möglichst seit Beginn ihrer Erkrankung in mehrwöchigen Abständen gründlich neurologisch untersucht und der Befund in einer differenzierten und verbreiteten Skala dokumentiert worden sein (z.B. T.FOGs scoring system), diese Untersuchungen müssten während und nach der Behandlung in gleicher Häufigkeit weitergeführt werden. Als Konsequenz daraus ergibt sich die Forderung nach einheitlicher Zusammenarbeit mehrerer kleiner klinischer Abteilungen, die neurologische Diagnostik betreiben, die in Frage kommenden Patienten früh genug erfassen und evtl. auch die Behandlung selbst durchführen können, oder aber die Notwendigkeit einer grösseren spezialisierten Behandlungseinheit.

Dies deutet auch die Schwierigkeiten beim Abfassen der vorliegenden Arbeit an: Unterschiedlichste Arbeitsweisen und Dokumentationen aus verschiedenen Kliniken mussten vereinheitlicht und zusammengetragen werden, nicht immer liess sich aus dem vorhandenen Material eine Statistik erarbeiten. Im Interesse einer korrekten Anwendung statistischer Methoden musste deshalb bei manchen Fragestellungen auf eine Statistik verzichtet werden. Die Begründungen dafür wurden jeweils im Text geliefert, sie scheinen umso mehr Gewicht zu haben, als im Rahmen dieser Arbeit immerhin das umfangreichste Patientenkollektiv dieser Art mit der längsten Nachbeobachtungszeit überblickt wird.

E. ZUSAMMENFASSUNG

1. Es wurden 31 Patienten mit multipler Sklerose, Encephalomyelitis diffusa, myatropher Lateralsklerose, Myasthenia gravis oder sympathischer Ophthalmie nach dem Schema der "maximalen Immunsuppression" behandelt. Im einzelnen kamen dabei Drainage des Ductus thoracicus, Antilymphozytenglobulin, Kortikosteroide und Azathioprine zur Anwendung. Wenn auch die auslösenden Faktoren nicht bei allen behandelten Krankheiten bekannt sind, scheinen doch bei allen zelluläre Autoantikörper in Form sensibilisierter autoaggressiver Lymphozyten eine wichtige Rolle im Ablauf des Krankheitsprozesses zu spielen. Die Beteiligung humoraler Autoantikörper am Krankheitsgeschehen ist nicht eindeutig gesichert.
2. Eindeutige Behandlungserfolge wurden bei sympathischer Ophthalmie, myatropher Lateralsklerose und Myasthenia gravis erzielt. Auch die Befunde bei den demyelinisierenden Erkrankungen müssen als Behandlungserfolge gewertet werden, da 7 Patienten während der gesamten Nachbeobachtungszeit von bis zu 7 Jahren zu keinem Zeitpunkt eine ebenso gravierende Symptomatik boten wie zu Behandlungsbeginn, 2 vergleichsweise unverändert waren und 12 etwas schlechter waren als bei Behandlungsbeginn. Das Ergebnis dürfte bei Anwendung statistischer Methoden noch besser ausfallen. Die statistische Bearbeitung wurde jedoch bewusst unterlassen, da die Voraussetzungen dafür nicht korrekt einzuhalten waren und es in Anbetracht des derzeit umfangreichsten Patientenkollektivs mit der längsten Nachbeobachtungszeit überflüssig erschien, in den Fehler weniger umfangreicher Studien zu verfallen.
3. Mit der Drainage des Ductus thoracicus liess sich eine Verringerung der peripheren Lymphozyten und eine signifikante Abnahme der Gamma-Globuline im Serum - und damit eine Verringerung humoraler Antikörper - um 32% erzielen. Während der

Drainage konnte ein Tagesprofil des Lymphflusses mit einer deutlichen Verlangsamung in den frühen Morgenstunden erstellt werden. Die Bilanzierung des Elektrolyt- und Flüssigkeitshaushaltes erfolgte komplikationslos, bei der Proteinsubstitution mit Humanalbumin traten jedoch bei 45% der Patienten Unverträglichkeitserscheinungen auf, die auf Makroaggregate im Humanalbumin zurückgeführt werden konnten.

4. Eine signifikante Lymphopenie wurde durch die ALG-Behandlung vor allem nach vorausgehender Ductus thoracicus-Drainage erreicht. Nebenwirkungen mussten relativ selten konstatiert werden, vor allem fiel eine reversible Erhöhung der Serumtransaminasen während der Behandlung auf. Eine Toxizität nicht ausreichend absorbierter ALG-Chargen gegen Nierengewebe muss in zwei Fällen diskutiert werden, in denen eine beginnende Serumnephritis zum Absetzen der ALG-Infusionen zwang. Eine Sensibilisierung gegen ALG wurde nur bei einer einzigen Patientin festgestellt.
5. Die eindeutigen Behandlungserfolge lassen weitere Therapiever-suche sehr aussichtsreich erscheinen; wegen der relativ geringen Nebenwirkungen muss ein eventuelles Risiko weniger in den immun-suppressiven Massnahmen selbst als vielmehr in den Begleitum-ständen der Durchführung gesehen werden. In der Zwischenzeit wurde eine Wiederholung der Ductus thoracicus-Drainage versucht und eine zweite ALG-Behandlung erfolgreich durchgeführt, dies deutet neue Möglichkeiten in Richtung einer zeitlich ausgedehnte-ren Immunsuppression an.

F. LITERATURVERZEICHNIS

- 1 ABAZA, H.N., NOLAN, B., WATT, I.G. & WOODRUFF, M.F.A.:
The Effect of Antilymphocytic Serum on the Survival of Renal Homotransplants in Dogs. Transplantation 4 (1966), 618.
- 2 ADAMS, J.M.:
Measles Antibodies in Patients with Multiple Sclerosis. Neurology (Minneap.) 17 (1967), 707.
- 3 ADAMS, R.D.:
A Comparison of the Morphology of the Human Demyelinative Diseases and Experimental "Allergic" Encephalomyelitis.
In "Allergic" Encephalomyelitis, p. 183, KIES, M.W., ALVORD, E.C.(Ed.), Springfield (1959).
- 4 ADAMS, R.D. & KUBIK, C.S.:
The Morbid Anatomy of the Demyelinative Diseases. Amer. J. Med. 12 (1952), 510.
- 5 ANDERSON, J.R., BUCHANAN, W.W., GOUDIE, R.B. & THOMES, C.C.:
Autoimmunity: Clinical and Experimental, p. 227 ff, Springfield, Illinois (1967).
- 6 ARNASON, B.G.W., FULLER, T.C., LEHRICH, J.R. & WINN, H.J.:
III-A Antigens in multiple sclerosis. Transplantation abstracts IV. International Congress of the Transplantation Society, San Francisco (1972).
- 7 ARNASON, B.G.W., JANKOVIC, B.D., WAKSMAN, B.H. & WENNERSTEN, C.:
Role of the Thymus in Immune Reactions in Rats, II. Suppressive Effect of Thymectomy at Birth of Reactions of Delayed (Cellular) Hypersensitivity and the Circulating Small Lymphocyte. J. Exp. Med. 116 (1962), 177.
- 8 BAETHMANN, A., LAND, W., KOCZOREK, K.R., STASS, P., HORSCH, V. & BRENDDEL, W.:
The Effect of Mineralotropic Steroids and Xenologous Antilymphocyte Serum (ALS) on the Survival of Skin Grafts in Rats. Europ. Surg. Res. 1 (1969), 212.
- 9 BAKOUCHE, P.:
Immunologische Aspekte der Multiplen Sklerose. Münch. Med. Wschr. 111, 39 (1969), 1985.
- 10 BALNER, H., DERSJANT, H., & von BEKKUM, D.W.:
Testing of Antihuman Lymphocyte Sera in Chimpanzees and Lower Primates. Transplantation 8 (1969), 281.

- 11 BARTFELD, H. & ATOYNATAN, T.:
Lymphocyte Transformation in Multiple Sclerosis. *British Med. J.* 2 (1970), 91.
- 12 BARTOŠ, V. & BRZEK, V.:
Die Bedeutung der Drainage des Ductus thoracicus in der klinischen Medizin. *Chirurg* 44, 3 (1973), 110.
- 13 BELIN, J., PETTET, N., SMITH, A.D., THOMPSON, R.H.S. & ZILKHA, K.J.:
Linoleate Metabolism in Multiple Sclerosis. *J. of Neurology & Neurosurg. Psychiatry* 34 (1971), 25-29.
- 14 BERG, O. & DENKER, S.J.:
Studies on Sera of Animals with Experimental Allergic Encephalomyelitis and Patients with Multiple Sclerosis Using Immune Precipitation in Agar Gel and Immuno-Electrophoresis. *Acta path. microbiol. scand.* 54 (1962), 434.
- 15 BERG, O. & KÄLLÉN, B.:
An in Vitro Gliotoxic Effect of Serum from Patients with Multiple Sclerosis and Some other Immunological Conditions. *FYSIOGRAF, K. SÄLLSK. LUND FÖRHANDL.* 31 (1961), 87.
- 16 BERG, O. & KÄLLÉN, B.:
Gliotoxic Effect of Serum from Patients with Neurological Diseases. *Lancet* 1 (1962), 1051.
- 17 BERG, O. & KÄLLÉN, B.:
An "in Vitro" Gliotoxic Effect of Serum from Animals with Experimental Allergic Encephalomyelitis. *Acta pathol. microbiolog. scand.* 54 (1962), 425.
- 18 BERG, O. & KÄLLÉN, B.:
Effect of Mononuclear Blood Cells from Multiple Sclerosis Patients on Neuroglia in Tissue Culture. *J. neuropath. exp. neurol.* 23 (1964), 550.
- 19 BERG, O. & KÄLLÉN, B.:
Studies of Experimental Allergic Encephalomyelitis and Multiple Sclerosis with Aid of Glia Cell Culture. *Acta neurol. scand.* 41 (1965), 625.
- 20 BERTRAM, J., KUVERT, E. & LIEDTKE, V.:
HL-A Antigens and Multiple Sclerosis. *Tissue Antigens* 2 (1972), 405-408.
- 21 BEUTNER, E.H., WITEBSKY, E., RICKEN, D. & ADLER, R.H.:
Studies on Autoantibodies in Myasthenia gravis. *J. amer. Med. Ass.* 182 (1962), 46.

- 22 BORNSTEIN, M.B.:
A Tissue Culture Approach to Demyelinating Diseases.
In: Symposium on Organ Culture. Nat. Cancer Inst. Monogr.
Nr. 11 (1963), 197.
- 23 BORNSTEIN, M.B.:
The Immunopathogenesis of Multiple Sclerosis. The Mount
Sinai J. Med. 41 (1974), 46.
- 24 BRASS, B., THEML, H., BACKMUND, H., LOB, G., SEIFERT, J.,
BRENDL, W. & SPELSBERG, F.:
Drainage des Ductus thoracicus beim Menschen. Med. Klinik
68 (1973), 1399-1404.
- 25 BRENDL, W.:
The Clinical Use of ALG. Transplant. Proceed. III, 1 (1971),
280.
- 26 BRENDL, W.:
Antilymphozytenglobulin heute. Münch. Med. Wschr. 115, 7
(1973), 241.
- 27 BRENDL, W. & LAND, W.:
Überraschende Ergebnisse durch intravenöse Therapie mit An-
tilymphozytenserum bei Organtransplantationen. Dtsch. Med.
Wschr. 93, 48 (1968), 2309.
- 28 BRENDL, W. & LAND, W.:
Grundlagen der Therapie mit Antilymphozytenserum. In: Auto-
immunerkrankungen, Klinik und Therapie, BRENDL, W. &
HOPF, U. (Hrsg.), Schattauer, Stuttgart (1969).
- 29 BRENDL, W. & PICHLMAYR, R.:
Heterologe Antilymphozytenserum zur Immunsuppression bei Or-
gantransplantationen. Dtsch. med. Wschr. 92, 12 (1967), 549.
- 30 BRENDL, W., SEIFERT, J. & LOB, G.:
Effect of "Maximum Immune Suppression" with Thoracic Duct
Drainage, ALG, Azathioprine and Cortisone in Some Neurolo-
gical Disorders. Proceed. Royal Soc. Med. 65, 6 (1972),
531.
- 31 BRODY, J.A.:
Epidemiology of Multiple Sclerosis and a Possible Virus
Aetiology. Lancet (1972), 173
- 32 BUNINA, T.L.:
On Intracellular Inclusions in Hereditary Amyotrophic Lateral
Sclerosis. ZHURNAL NEUROPATHOLOGII I PSIKHIATRII IMENI SS
KORSAKOWA 62 (1962), 1293.

- 33 CASPARY, E.A. & FIELD, E.J.:
Encephalitogenic Factor in Experimental Allergic Encephalomyelitis. *Nature* (London) 197 (1963), 1218.
- 34 CASPARY, E.A., FIELD, E.J. & BALL, E.J.:
Antibodies in Multiple Sclerosis and Experimental "Allergic" Encephalomyelitis. *J. neurol. neur. surg. psychiat.* 27 (1964), 25.
- 35 CREUTZFELDT, O.:
Persönl. Mitteilung vom 06.10.1971.
- 36 CUMMING, R.:
Multiple Sclerosis in the Shetlands, with an Evaluation of Lioresal. *Postgrad. med. J., Oct. Suppl.* 34 (1972).
- 37 DENMAN, A.M.:
Antilymphocytic Antibody and Autoimmune Disease: A Review. *Clin. Exp. Immunol.* 5 (1969), 217.
- 38 ECKMANN, L., BARANDUN, S., KELLER, H. & NOSEDA, G.:
Lymphdrainage bei Autoimmunkrankheiten. *Schweizer Rundschau f. Med.* 60 (1971), 130.
- 39 FEINBERG, E.B., SCHORE, B., LEOPOLD, I.H. et al.:
Cellular Immunity in Chronic Ophthalmic Disorders. III. Lymphocyte Migration Inhibition in Uveitis. *Am. J. Ophthalmol.* 74 (1972), 68.
- 40 FELTKAMP, T.E.W., van der GELD, H.W.R. & OOSTERHUIS, H.J.G.H.:
Studies on Sera from Cases of Myasthenia Gravis, Using the Fluorescent Antibody Technique. *Vox. Sang.* 8 (1963), 317.
- 41 FIELD, E.J.:
Multiple Sclerosis and Slow Virus Infections of the Central Nervous System. *Wien. Z. Nervenheilkunde* II, 95 (1969).
- 42 FIELD, E.J. & RIDLEY, A.:
Cerebral Fluid Gamma-Globulin in Multiple Sclerosis. Observations on its Nature. *British Med. J.* 2 (1960), 1053.
- 43 FINLAYSON, M.H., GUBERMAN, A. & MARTIN, J.B.:
Cerebral Lesions in Familial Amyotrophic Lateral Sclerosis and Dementia. *Acta Neuropath. (Berl.)* 26 (1973), 273.
- 44 FISCHER, K., MERTENS, H.G. & SCHIMRIGK, K.:
Ein Beitrag zur Immunpathologie bei Myasthenia gravis. *Dtsch. Med. Wschr.* 90 (1965), 1760.
- 45 FÖLDI, M.:
Physiologie des Lymphgefäßsystems. *Angiologica* 8 (1971), 212.

- 46 FOG, T.:
A Scoring System for Neurological Impairment in Multiple Sclerosis. Acta Neurol. Scand. 41, Suppl. 13 (1965), 551.
- 46a FOG, T.:
The Course of Multiple Sclerosis. Acta Neurol. Scand. 47, Suppl. 46 (1970).
- 47 FORNO, L.S. & ÓFLANAGAN, T.J.:
Amyotrophic Lateral Sclerosis of the G am Type in a U.S.A. Veteran. Neurology (Minneapolis) 23 (1973), 876.
- 48 FRANK, G. & VUIA, O.:
Chorea Huntington-Amyotrophische Lateralsklerose- Spastische Spinalparalyse (Zur Kombination von Systemerkrankungen). Z. Neurol. 205 (1973), 207.
- 49 FRICK, E.:
Neuroallergie und Multiple Sklerose. Med. Klin. 62 (1967), 661.
- 50 FRICK, E.:
Grundzüge der Neuroallergie. In: Autoimmunerkrankungen, Klinik und Therapie. BRENDL, W. & HOPF, U. (Hrsg.). Schattauer, Stuttgart (1969).
- 51 FRICK, E.:
Zur Immunologie der Multiplen Sklerose. 2. Donaueschingen Symposium für Neurologie. Wien 5./6. Mai 1969.
- 52 FRICK, E.:
Zur Pathogenese entzündlicher Nervenerkrankungen. Fortschr. Med. 87 (1969), 1191.
- 53 FRICK, E.:
Autoaggressionskrankheiten des Nervensystems. Med. Welt 21 (1970), 1014.
- 54 FRICK, E., ANGSTWURM, H. & SPÄTH, G.:
Immunsuppressive Therapie der Multiplen Sklerose. 1. Vorläufige Mitteilung der Behandlungsergebnisse mit Azathioprine und Antilymphozytenglobulin. Münch. Med. W. 7 (1971), 221.
- 55 FRICK, E., ANGSTWURM, H. & STRAUSS, G.:
Immunsuppressive Therapie der multiplen Sklerose. 2. Mitteilung: Kritischer Bericht über allgemeine Erfahrungen. Münch. med. Wschr. 116 (1974) 1987.
- 55a FRICK, E., ANGSTWURM, H. & STRAUSS, G.:
Immunsuppressive Therapie der multiplen Sklerose. 3. Mitteilung: Eigene Behandlungsergebnisse mit Azathioprine und Antilymphozytenglobulin. Münch. med. Wschr. 116 (1974), 2105.

- 56 FRICK, E. & STICKL, H.:
Lymphozytentransformation bei Multipler Sklerose. *Klin. Wschr.* 46 (1968), 1066.
- 57 FRICK, E. & STICKL, H.:
Immunologische Untersuchungen zur Pathogenese der Multiplen Sklerose. *Wien. Z. Nervenheilk.* II, 145 (1969).
- 58 FUCHS, J.:
Über die Behandlung der Sympathischen Ophthalmie mit Antilymphozytenserum. *Klin. Monatsbl. Augenheilk.* 154 (1969), 777.
- 59 FUCHS, J.:
Persönl. Mitteilung vom 10.06.1972.
- 60 GERSTL, B., ENG, L.F., TAVASTSTJERNA, M., SMITH, J.K. & KRUSE, S.L.:
Lipids and Proteins in Multiple Sclerosis White Matter. *J. Neurochemistry* 17 (1970), 677.
- 61 GERSTL, B., UYEDA, D.T., HUNT, H. & ENG, L.F.:
A Physiological Mechanism Preventing Experimental Allergic Encephalitis. *Immunology* 23, 3 (1973).
- 62 GLYNN, L.E. & HOLBORROW, E.J.:
Autoimmunity and Disease. Blackwell Scientific Publications, Oxford (1967), p. 158.
- 63 GOOD, R.A.:
Experimental Allergic Encephalomyelitis: A Model for Study of Pathology, Pathogenesis, Prevention and Treatment of Autoimmune Diseases. In: Mechanisms of Demyelination. ROSE, A.S. & PEARSON, C.M. (Ed.), New York Mc Graw-Hill (1963), p. 146.
- 64 HABERLANDT, W.F.:
Amyotrophische Lateralsklerose, Monographie. Fischer, Stuttgart (1964).
- 65 HAERKAMP, O.:
Morphologie und Pathogenese der Autoaggressionskrankheiten. *Med. Welt* 22 (1970), 999.
- 66 HAIK, G.M., WAUGK, R.L. & LYDA, W.:
Sympathetic Ophthalmia, Similarity to Bilateral Endophthalmitis Phacoanaphylactica: New Therapeutic Methods. *Arch. Ophthalmol.* 42 (1952), 437.
- 67 HALPERN, B., BAKOUCHE, P. & MARTIAL-LASSAGUES, C.:
Destruction des Neurones Cutivès in Vitro par des Lymphocytes des Malades Atteints des Sclérose en plaques. *Bull. Acad. Nat. Méd. (Paris)* 153 (1969), 232.

- 68 HEERNU, J., MARTIN, P. & van BOGAERT, L.:
Sur la situation des certaines formes dites inflammatoires
de la sclérose diffuse vis-à-vis de la sclérose en plaques.
Monatsschr. Psych. Neurol. 110 (1945), 68.
- 69 HIRSCHHORN, K., BACH, F., KOLODNY, R.L., FIRSCHEIN, J.L. &
HASHEM, N.:
Immune Response and Mitosis of Human Peripheral Blood Lympho-
cytes in Vitro. Science 142 (1963), 1185.
- 70 HOYER, L., GOOD, R.A. & CONDI, R.M.:
Prevention of Experimental Allergic Encephalomyelitis with
6-Mercaptopurine and Nitrogen Mustard. Fed. Proc. 19 (1960),
208.
- 71 IRVINE, G.L. & CARBONE, P.P.:
Immunosuppression with Lymph Depletion of Man. Surgery 124
(1967), 1.
- 72 JATZKEWITZ, H. & MEHL, E.:
Zum Schicksal der C24-Fettsäuren beim sudanophilen Myelinab-
bau im Zentralnervensystem, I. C24-Fettsäuren-Defizit in den
lipophilen Abbau- und Umwandlungsprodukten. In: Hoppe-Seyler's
Zeitschr. für psycholog. Chemie 329 (1962), 264.
- 73 JEEJEEBHOY, H.F.:
The Relationship of Lymphopenia Production and Lymphocyte
Agglutinating and Cytotoxic Antibody Titers to the Immuno-
suppressive Potency of Heterologous Antilymphocyte Plasma.
Transplant. 5 (1967), 1121.
- 74 JERSILD, C., SVEJGAARD, A. & FOG, T.:
HL-A Antigens Associated with Multiple Sclerosis. Lancet I
(1972), 1242-1243.
- 75 JOHNSON, H.A., SCHNAPPAUF, H.P., CHANANA, A.D. & CRONKITE, E.P.:
Variability of Ribosomal Aggregation in Lymphocytes. Nature
211 (1966), 420.
- 76 KABAT, E.A., WOLF, A. & BEZER, A.E.:
Studies on Acute Disseminated Encephalomyelitis Produced
Experimentally in Rhesus Monkeys. J. Exp. Med. 88 (1948),
417.
- 77 KOCZOREK, K.R.:
Extrarenale Wirkungen von Aldosteron und Aldosteronantagonisten.
Symposium über Aldosteronantagonisten, München, 23.04.1971.
- 78 KURTZKE, J.F.:
Course of Exacerbations of Multiple Sclerosis in Hospitalized
Patients. Arch. Neurol. Psychiat. 76 (1956), 906.

- 79 KURTZKE, J.F.: Further Notes on Disability Evaluation in Multiple Sclerosis, with Scale Modifications. *Neurology* 15 (1965), 654.
- 80 LANCE, E.M.: The Mechanism of Action of Anti-Lymphocyte Serum. Studies of Antibody Eluate. *J. Exp. Med.* 130 (1969), 49.
- 81 LAND, W.: Testung der immunsuppressiven Wirksamkeit von heterologem Antilymphozytenserum auf eine experimentelle Autoimmunerkrankung. In: BRENDDEL, W. und HOPF, U. (Hrsg.) *Autoimmunerkrankungen, Klinik und Therapie*, Schattauer, Stuttgart (1969).
- 82 LAND, W., FRICK, E., BRENDDEL, W., ROSCHER, R. & PICHLMAYR, R.: Experimentelle Allergische Encephalomyelitis: Ein Modell zur Prüfung der Wirksamkeit eines heterologen Antilymphozytenserums auf die zelluläre Immunreaktion. *Langenbecks Archiv Klin. Chir.* 322 (1968), 525.
- 83 LAND, W., FRICK, E., ROSCHER, R., BRENDDEL, W. & BAETHMANN, A.: Wirkung eines heterologen Antilymphozytenserums auf die experimentelle allergische Encephalomyelitis. *Klin. Wschr.* 47 (1969), 633.
- 84 LAND, W., RUDOLPH, R. & BRENDDEL, W.: Stimulating Effect of Anti-Lymphocyte Serum (ALS) on Lymphoid Cells in Vivo: An Electronmicroscopic Study. *Brit. J. Surgery* 56 (1969), 621.
- 85 LAND, W., RUDOLPH, R. & BRENDDEL, W.: Ultrastrukturelle Zell- und Organveränderungen nach Verabreichung eines heterologen Antilymphozytenserums bei der Ratte. *Blut* 19 (1969), 470.
- 86 LAND, W., BRENDDEL, W., HOPF, U. & SEIFERT, J.: Versuch zur Induktion einer immunolog. Toleranz gegen Pferde-IgG am Menschen. *Klin. Wschr.* 48 (1970), 241.
- 87 LARGIADER, F., LINDER, E., SENNING, Å., SCHEITLIN, W., WEGMANN, W. & van RODD, J.J.: Resultate von 50 Nierentransplantationen. *Schweiz. Med. Wschr.* 100 (1970), 18.
- 88 LAZAR, M.M., FURMAN, M. & SEVERIN, C.: Suppression of Experimental Uveitis with Anti-Lymphocytic Serum. *Am. J. Ophthal.* 67 (1969), 952.
- 89 LEIBOWITZ, S., KENNEDY, A. & LESSOF, M.H.: Anti-Lymphocyte Serum in the Later Stages of Experimental Allergic Encephalomyelitis. *Lancet* I (1968), 569.

- 90 LEIBOWITZ, S., LESSOF, M.H. & KENNEDY, A.:
The Effect of Anti-Lymphocyte Serum on Experimental Allergic Encephalomyelitis in the Guinea-Pig. Clin. Exp. Immunol. 3 (1968), 753.
- 91 LENNON, V. & MACKAY, I.R.:
Binding of ^{125}I Myelin Basic Protein by Serum and Cerebrospinal Fluid. Clin. Exp. Immunol. 11 (1972), 595.
- 92 LEVEY, R.H. & MEDAWAR, P.R.:
Some Experiments on the Action of Antilymphoid Antisera. Ann. N.Y. Acad. Sci. 129 (1966), 164.
- 93 LEVEY, R.H. & MEDAWAR, P.B.:
The Mode of Action of ALS. In: Antilymphocytic Serum CIBA-Foundation Study Group Nr. 29, p. 72. WOLSTENHOLME, G.E.W. & O'CONNOR, M. (Hrsg.). Churchill, London (1967).
- 94 LEVINE, S., STREBEL, R., WENKE, E.J. & HARMAN, P.J.:
Suppression of Experimental Allergic Encephalomyelitis by Stress. Proc. Exp. Biol. Med. 109 (1962), 294.
- 95 LHERMITTE, F., MARTEAU, R., GAZENGEL, J., DORDAIN, G. & DELOCHE, G.:
The Frequency of Relapse in Multiple Sclerosis. Z. Neurol. 205 (1973), 47.
- 96 LIEBICH, H.G.:
Elektronenmikroskopische Untersuchungen an kleinen Lymphozyten aus dem Ductus thoracicus des Menschen. Res. Exp. Med. 159 (1972), 87.
- 97 LIEBICH, H.G.:
Experimentell morphologische Untersuchungen an immunkompetenten Zellen. Habilitationsschrift, München 1973.
- 98 LINDER, E. & BLOMSTRAND, R.:
Technic for Collection of Thoracic Duct Lymph of Man. Proc. Soc. Exp. Biol. (N.Y.) 97 (1958), 653.
- 99 LOB, G., LIEBICH, H.G., SEIFERT, J., COULIN, K., WALTER, P. & BRENDDEL, W.:
Thoracic Duct Drainage in Autoimmune Diseases, Protein Substitution, Lymph Kinetik and Cell Ultra Structure. 4 th Internat. Congress of Lymphology. Tucson U.S.A. March 6-10, 1973.
- 100 LOB, G., LIEBICH, H.G., SEIFERT, J., RING, J., COULIN, K., SPELSBERG, F., WALTER, P. & BRENDDEL, W.:
Ductus thoracicus-Drainage beim Menschen. Veränderungen der Lymphzellen und Proteinfraktionen. Anatomischer Anzeiger (in Press).

- 101 LOB, G., LIEBICH, H.G., SEIFERT, J., RING, J., COULIN, K.,
WALTER, P. & BRENDDEL, W.:
Ductus thoracicus-Drainage beim Menschen, Veränderungen der
Lymphzellen und Proteinfractionen. Kongress der Anat. Ge-
sellschaft. Kiel 1974.
- 102 LOB, G., SEIFERT, J., HAUCK, R., LISSNER, J. & BRENDDEL, W.:
Lymph Flow in Dogs after Ligation of the Thoracic Duct.
4 th Internat. Congress of Lymphology, Tucson U.S.A. March
6-10, 1973.
- 103 MAC FADYEN, J.D., REEVE, C.E., BRATTY, P.J.A. & THOMAS, J.W.:
Failure of Antilymphocytic Globulin Therapy in Chronic Pro-
gressive Multiple Sclerosis. Neurology (Minn.) 23 (1973), 592.
- 104 MACHLEDER, H.J. & PAULUS, H.E.:
Prolongation of Allograft Survival in Humans after Lymphocyte De-
pletion by Prolonged Thoracic Duct Drainage. Abstr. 10 th Cong.
Eur. Soc. Exp. Surg. April 1975 Paris, p. 154 Paris (1975).
- 105 MAC LEOD, I., RIDLEY, A.R., SMITH, C. & FIELD, E.J.:
Failure to Demonstrate Circulating Antibody to Alcoholic Brain
Extracts in Multiple Sclerosis. Brit. Med. J. 1 (1962), 1525.
- 106 MAKLAY, T.A. & LEIBOLD, J.E.:
Modern Therapie of Sympathetic Ophthalmia. Arch. Ophthal. 64
(1960), 809.
- 107 MARAK, J.E., FONT, R.L., JOHNSON, M.C. et al.:
Lymphocyte-Stimulating Activity of Ocular Tissues in: Sympathe-
tic Ophthalmia. Invest. Ophthal. 10 (1971), 770.
- 108 MARTINIUS, J.:
Diffuse Gehirnsklerosen. In: Handbuch der Kinderheilkunde.
OPITZ, H. & SCHMID, F. (Hrsg.) 8 I, p. 228, Springer, Berlin
(1969).
- 109 Mc ALPINE, D., LUMSDEN, C.E. & ACHESON, E.D.:
Multiple Sclerosis, a Reappraisal. S. & E. Livingstone, Edin-
burgh (1965).
- 110 Mc GREGOR, D.D. & GOWANS, J.L.:
The Antibody Response of Rats Depleted of Lymphocytes by Chronic
Drainage from the Thoracic Duct. J. Exp. Med. 117 (1963), 303.
- 111 Mc GREGOR, D.D. & GOWANS, J.L.:
Survival of Homografts of Skin in Rats Depleted of Lymphocytes
by Chronic Drainage from Thoracic Duct. Lancet 1 (1964), 629.

- 112 Mc LAUGHLIN, C. & SOLOMON, A.:
Amyotrophic Lateral Sclerosis: Effect of Serum on Anterior
Horn Cells in Tissue Culture. *Science* 179 (1973), 579.
- 113 MERTENS, H.G. & BALZEREIT, F.:
Autoimmunität und Myasthenie. *Med. Klin.* 66 (1971), 78.
- 114 MERTENS, H.G., BALZEREIT, F. & LEIPERT, M.:
The Treatment of Severe Myasthenia gravis with Immunosuppressive
Agents. *Europ. Neurol.* 2 (1969), 321.
- 115 MERTIN, J., SHENTON, B.K. & FIELD, E.J.:
Lymphocyte Reactivity in Relation to Unsaturated Fatty Acids
in Blood; with Special Reference to Multiple Sclerosis.
Internat. Research Communications System July 1973.
- 116 MERTIN, J., SHENTON, B.K. & FIELD, E.J.:
Unsaturated Fatty Acids in Multiple Sclerosis. *Brit. med. J.*
(1973), 777.
- 117 MEYER, G.:
Die Encephalomyelitis Disseminata (Auch Multiple Sklerose ge-
nannt). *Fortschritte der Med.* 91 (1973), 611.
- 118 MOYER, A.Q., JERVIS, G.A., BLACK, J., KOPROWSKI, H. & COX, H.R.:
Action of Adreno-Corticotropic Hormone in Experimental Allergic
Encephalomyelitis of the Guinea Pig. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*
75, (1950), 387.
- 119 MUMENTHALER, M.:
Neurologie. Thieme, Stuttgart (1970).
- 120 NASTUK, W.L., PLESCIA, O.J. & OSSERMANN, K.E.:
Changes in Serum Complement Activity in Patients with Myasthenia
gravis. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 105 (1970), 1960.
- 121 NASTUK, W.L., STRAUSS, A.J.L. & OSSERMANN, K.E.:
Search for a Neuromuscular Blocking Agent in the Blood of Patients
with Myasthenia gravis. *Am. J. Med.* 26 (1959), 394.
- 122 NEWELL, G.R.:
Etiology of Multiple Sclerosis and Hodgkin's Disease. *Am. J.*
Epidemiol. 91 (1970), 119.
- 123 PANELIUS, M. & SALMI, A.A.:
Multiple Sklerose als Nachfolgekrankeheit der Masern? *Fortschr.*
Med. 90 (1972), 555.
- 124 PICHLMAYR, R.:
Immunsuppression durch Antilymphozytenserum. *Fortschr. Med.* 85
(1967), 989.
- 125 PICHLMAYR, R.:
Immunsuppression und Organtransplantation. *Münch. Med. Wschr.*
109 (1967), 2277.

- 126 PICHLMAYR, R.:
Die Bedeutung von Antilymphozytenseren für die Immunsuppression. Z. Ges. Exp. Med. 143 (1968), 161.
- 127 PICHLMAYR, R.:
Herstellung und Anwendung von Antilymphozytenseren. Med. Klin. 64 (1969), 1137.
- 128 PICHLMAYR, R., BRENDL, W. & PICHLMAYR, I.:
Die immunsuppressive Wirkung eines heterologen Antilymphozytenserums. Z. Ges. Exp. Med. 143 (1967), 313.
- 129 PICHLMAYR, R., BRENDL, W. & ZENKER, R.:
Erfahrungen mit heterologen Antilymphozytenseren beim Menschen. Münch. Med. Wschr. 110 (1968), 110.
- 130 POSER, C.M.:
Diffuse-Disseminated Sclerosis in the Adult. J. Neuropathol. Exp. Neurolog. 16 (1957), 61.
- 131 PRINDULL, G.:
Persönl. Mitteilung vom 03.06.1972.
- 132 PRINDULL, G., HOTES, C., MEYER, H.-J., RICHTERING, I.:
Behandlung einer Autoimmunerkrankung des Auges mit Antilymphozytenserum in Kombination mit Prednisolon, Azathioprin, Aldosteron und Spirolactone. Dtsch. Med. Wschr. 95 (1970), 1781.
- 133 RICKEN, D.:
Humorale Antikörper gegen Human-Skelettmuskelmyosinfraktionen bei Myasthenia pseudoparalytica. Klin. Wschr. 43 (1965), 954.
- 134 RICKEN, D.:
Myasthenia gravis und humorale Antikörper gegen menschliche Skelettmuskelproteine. Dtsch. Med. Wschr. 90 (1965), 1717.
- 135 RICKEN, D., BEUTNER, E.H. & WITEBSKY, E.:
Antikörper gegen Skelett- und Herzmuskelquerstreifen bei Myasthenia gravis. Verh. VII Intern. Congr. Inn. Med. 1 (1962), 94.
- 136 RIETHMÜLLER, G.:
Zelluläre Aspekte der Immunreaktion. In: Autoimmunerkrankungen, Klinik und Therapie. BRENDL, W. & HOPF, U. (Hrsg.), p. 11, Schattauer, Stuttgart (1969).
- 137 RING, J.:
Erfahrungen mit heterologen Antilymphozytenseren (-globulinen) am Menschen. Inaugural-Dissertation. München 1970.

- 138 RING, J., SEIFERT, J., LOB, G., COULIN, K., ANGSTWURM, H.,
FRICK, E., BRASS, B., MERTIN, J., BACKMUND, H. & BRENDEL, W.:
Intensive Immunsuppression in the Treatment of Multiple Sclerosis. *Lancet* (1974), 1093.
- 139 RING, J., SEIFERT, J., LOB, G., COULIN, K. & BRENDEL, W.:
Humanalbuminunverträglichkeit: Klinische und immunologische
Untersuchungen. *Klin. Wschr.* 52 (1974), 595.
- 140 RING, J., SEIFERT, J., LOB, G., COULIN, K., SPELSBERG, F.,
PICHLMAYER, H. & BRENDEL, W.:
Veränderungen des Wasser-, Elektrolyt- und Eiweißhaushaltes
während immunsuppressiver Behandlung durch Drainage des
Ductus thoracicus am Menschen. *Verh. Dtsch. Gesellsch. Inn. Med. Wiesbaden* (1974).
- 141 RING, J., SEIFERT, J., LOB, G., LAND, W., COULIN, K. &
BRENDL, W.:
Zum Risiko einer ALG-Therapie. Mögliche Nebenwirkungen,
Prophylaxe und Behandlung. *Klin. Wschr.* 51 (1973), 487.
- 142 RIVERS, T.M. & SCHWENTKER, F.F.:
Encephalomyelitis accompanied by Myelin Destruction Experimentally
Produced in Monkeys. *J. Exp. Med.* 61 (1935), 689.
- 143 RIVERS, T.M., SPRUNT, D.H. & BERRY, G.P.:
Observations on Attempts to Produce Acute Disseminated Encephalomyelitis in Monkeys. *J. Exp. Med.* 58 (1933), 39.
- 144 ROBERTSON, D.M., BLIGHT, R. & LUMSDEN, D.E.:
Dialysable Peptide as the causative Factor in Experimental
"Allergic" Encephalomyelitis. *Nature* 196 (1962), 1005.
- 145 ROIZIN, L., HELFAND, M. & MOORE, J.:
Disseminated, diffuse and transitional Demyelination of the
CNS. *J. Nerv. & Mental. Dis.* 104 (1946), 1.
- 146 ROSCHER, R.:
Beeinflussung der Experimentellen Encephalomyelitis mit heterologem Antilymphozytenserum bei der Ratte. Inauguraldissertation. München 1969.
- 147 ROSS, C.A.C., LENMANN, J.A.R. & MELVILLE, I.D.:
Virus Antibody Levels in Multiple Sclerosis. *Brit. Med. J.* 3 (1969), 512.
- 148 RUSSELL, P.S. & MEDAWAR, A.P.:
Heterologous ALS and some of their Effects. *Transplant.* 5 (1967), 1086.

- 149 SANDBERG-WOLLMEIM, M., ZETTERVALL, O. & MÜLLER, R.:
In Vitro Synthesis of IgG by Cells from the Cerebrospinal
Fluid in a Patient with Multiple Sclerosis. Clin. Exp.
Immunol. 4 (1969), 401.
- 150 SARLES, H.D., REMMERS, A.R., FISH, J.C., CANALES, C.O.,
THOMAS, F.D., TYSON, K.R.T., BEATHART, G.A. & RITZMANN, S.E.:
Depletion of Lymphocytes for the Protection of Renal Allo-
grafts. Arch. Int. Med. 125 (1970), 443.
- 151 SAVOLAINEN, H. & PALO, J.:
Amyotrophic Lateral Sclerosis. Brain 96 (1973), 537.
- 152 SAYRE, G.P.:
Amyotrophic Lateral Sclerosis. Pathologic Aspects. Proc.
Staff. Meet. Mayo Clinic 32 (1975), 447.
- 153 SCHMIDT, H. & PFLÜGER, H.:
Nebenwirkungen bei Volumensubstitution mit Gelatine-Prae-
paraten. Med. Welt 22 (1971), 1073.
- 154 SCHNAPPAUF, H. & SCHNORR, B.:
Zur Natur der basophilen Zellen in der Ductus thoracicus-
Lymphhe. Acta haemat. 39 (1968), 282.
- 155 SCHULLER, E., DELASNERIE, N., DELOCHE, G. & LORIDAN, M.:
Multiple Sclerosis: A Two Phase-Disease? Acta Neurol.
Scand. 49 (1973), 453.
- 156 SEIFERT, J., LAND, W. & BRENDDEL, W.:
Electron Microscopic and Isotopic Studies on the Cytotoxic
Effect of Antilymphocyte Serum. Brit. J. Surg. 56 (1969),
617.
- 157 SEIFERT, J., RING, J., LIEBICH, H.G., LOB, G., COULIN, K.,
SPELSBERG, F., PICHLMATER, H. & BRENDDEL, W.:
73. Die Drainage des Ductus thoracicus als Chirurgischer
Beitrag zur Immunsuppressiven Therapie. Langenbecks Arch.
Clin. Suppl. Chir. Forum 329 (1974).
- 158 SELAND, T.P., Mc PHERSON, T.A., GRACE, M., LAMOUREUX, G. &
BLAIN, J.G.:
Evaluation of Antithymocyte Globulin in acute Relapses of
Multiple Sclerosis. Neurology (Minn.) 24 (1974), 34.
- 159 SHANDFIELD, I. & Mc LEAN, L.D.:
Antilymphocyte Serum: Present Status. Canad. Med. Ass. J.
100 (1969), 925.

- 160 SIMPSON, J.A.:
Myasthenia gravis: A New Hypothesis. Scot. Med. J. 5 (1960),
419.
- 161 SINKOVIC, S.:
Working Hypothesis: Viral Etiology of Autoimmune Diseases.
New England J. Med. 280 (1969), 903.
- 162 STARZL, T.E., GROTH, C.G., KASHIWAGI, N., PUTNAM, C.W.,
CORMAN, J.L., HALGRIMSON, C.G. & PENN, I.:
Clinical Experience with Horse Antihuman ALG. Transplant.
Proc. 4 (1972), 4.
- 163 STRANDGAARD, S. & JØRGENSEN, P.N.:
Delayed Hypersensitivity to Myelin Antigen in Multiple Scle-
rosis Investigated with Leucocyte Migration Method. Acta
Neurol. Scand. 48 (1972), 243.
- 164 STRAUSS, A.J.L., SEEHAL, B.C., HSU, K.C., BURKHOLDER, P.M.,
NASTUK, W.L. & OSSERMANN, K.E.:
Immunofluorescence Demonstration of a Muscle Binding Comple-
ment Fixing Serum Globulin Fraction in Myasthenia gravis.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 150 (1960), 184.
- 165 TAKAHASHI, K., NAKAMURA, H. & OKADA, E.
Hereditary Amyotrophic Lateral Sclerosis. Arch. Neurol. 27
(1972), 292.
- 166 THOMAS, L., PATERSON, P.Y. & SMITHWICK, B.:
Acute Disseminated Encephalomyelitis Following Immunisation
with Homologous Brain Extracts; Studies on Role of Circu-
lating Antibody in Production of Condition in Dogs. J. Exp.
Med. 92 (1950), 133.
- 167 THOMPSON, R.H.S.:
A Biochemical Approach to the Problem of Multiple Sclerosis.
Proc. Roy. Soc. Med. 59 (1966), 269.
- 168 TILNEY, N.L. & MURRAY, J.E.:
The Thoracic Duct Fistula as an Adjunct to Immunosuppression
in Human Renal Transplantation. Transpl. 5 (1967), 1204.
- 169 TRAEGER, J. et al.:
Résultats de l'utilisation de Globulines Antilymphocytaires
en Transplantation Rénale Humaine. Proc. Europ. Dial. Transpl.
5 (1969), 140.
- 170 TREPEL, F., PICHELMAYR, R., KUMURA, J., BRENDDEL, W. & BEGE-
MANN, H.:
Therapieversuche mit Antilymphozytenserum bei Autoaggressions-
krankheiten des Menschen. Klin. Wschr. 46 (1968), 856.

- 171 van der GELD, H.W.R., FELTKAMP, T.E.W. & OOSTERHUIS, H.J.G.H.:
Reactivity of Myasthenia Gravis Serum Gamma-Globulin with
Skeletal Muscle and Thymus Demonstrated by Immunofluorescence.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 115 (1964), 782.
- 172 van der GELD, H.W.R. & OOSTERHUIS, H.J.G.H.:
Muscle and Thymus Antibodies in Myasthenia Gravis. Vox.
Sang. 8 (1963), 196.
- 173 van der GELD, H.W.R. & STRAUSS, A.J.L.:
Myasthenia Gravis. Immunological Relationship between Striated
Muscle and Thymus. Lancet 1 (1966), 57.
- 174 VERHOEFT, F.H. & LEMOINE, A.N.:
Endophthalmitis phacoanaphylactica. Proc. Int. Cong. Ophthalm.
Washington 177 (1922).
- 175 VINKEN, P.J. & BRUYN, G.W.:
Handbook of Clinical Neurology IX. North-Holland Publishing
Co. Amsterdam (1970).
- 176 VITAL, C., FÉNELON, J., SANSONNET, H. & ARNÉ, M.L.:
Maladie de Schilder. Observation Anatomique-Clinique.
Bordeaux Médical 3 (1970), 803.
- 177 WAKSMAN, B.H.:
Activity of Proteolipid-Containing Fractions of the Nervous
Tissue in Producing Experimental Allergic Encephalomyelitis.
In: "Allergic" Encephalomyelitis. KIES, M.W. & ALVORD, E.C.
(Ed.) p. 273, Thomas, Springfield (1959).
- 178 WAKSMAN, B.H.:
Evidence favoring Delayed Sensitization as the Mechanism
Underlying Experimental Allergic Encephalomyelitis. In:
"Allergic" Encephalomyelitis. KIES, M.W. & ALSVORD, E.C.
(Ed.) p. 419, Thomas, Springfield (1959).
- 179 WAKSMAN, B.H.:
Experimental Allergic Encephalomyelitis and the Autoallergic
Diseases. Int. Arch. Allergy 14 Suppl. 1 (1959).
- 180 WAKSMAN, B.H. & ADAMS, R.D.:
Allergic Neuritis: An Experimental Disease of Rabbits Induced
by the Injection of Peripheral Nervous Tissue and Adjuvants.
J. Exp. Med. 102 (1955), 213.
- 181 WAKSMAN, B.H. & ADAMS, R.D.:
A Comparative Study of Experimental Allergic Neuritis in
the Rabbit, Guinea Pig and Mouse. J. Neuropath. Exp. Neurol.
15 (1956), 293.

- 182 WAKSMAN, B.H. & ADAMS, R.D.:
A Histologic Study of the Early Lesion in Experimental
Allergic Encephalomyelitis in the Guinea Pig and Rabbit.
Am. J. Path. 41 (1962), 135.
- 183 WAKSMAN, B.H., ARBOUYS, S. & ARNASON, B.G.:
The Use of Specific "Lymphocyte" Antisera to Inhibit Hyper-
sensitivity of the "Delayed" Type. J. Exp. Med. 114 (1961),
997.
- 184 WALLIS, A.W. & ROBERTS, H.V.:
Methoden der Statistik. Rowohlt Taschenbuch Ausgabe (1969).
- 185 WEINER, L.P., JOHNSON, R.T. & HERNDON, R.M.:
Viral Infections and Demyelinating Diseases. New England
J. Med. 288 (1973), 1103.
- 186 WIRTH, W. & FROMMHOLD
Der Ductus thoracicus und seine Variationen, Lymphographi-
sche Studie. Rö Fo 112 (1970), 450.
- 187 WITEBSKY, E. & MILGROM, F.:
The Nature of Autosensitization with particular Reference
to the eye. In: The Immunopathology of Uveitis. MAUMENEY, A.E.
& SILVERSTEIN, A.M. (Ed.) p. 196, Baltimore (1964).
- 188 WOLF, A., KABAT, E.A. & BEZER, A.E.:
The Pathology of Acute Disseminated Encephalomyelitis Pro-
duced Experimentally in the Rhesus Monkey and its Resem-
blance to Human Demyelinating Disease. J. Neuropath. Exp.
Neurol. 6 (1947), 333.
- 189 WOLF, S.M., ROWLAND, L.P., SCHOTTLAND, D.L., Mc KINNEY, A.S.,
HOETER, P.F.A. & ARANOW, H. Jr.:
Myasthenia as an Autoimmune Disease: Clinical Aspects.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 135 (1969), 517.
- 190 WOLFGRAM, F. & MYERS, L.:
Amyotrophic Lateral Sclerosis: Effect of Serum on Anterior
Horn Cells in Tissue Culture. Science 179 (1973), 579.
- 191 WONG, V.G., ANDERSON, R. & O'BRIEN, P.J.:
Sympathetic Ophthalmia. Am. J. Ophthal. 73 (1971), 960.
- 192 WOODS, A.C.:
Endogenous Inflammations of the Uveal Tract. Baltimore (1961).
- 193 YASE
The Pathogenesis of Amyotrophic Lateral Sclerosis. Lancet
(1972), 292.

Ich danke Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. W. Brendel für die Überlassung des Themas und die ständige Unterstützung, für die Anregungen und Hinweise bei der Durchführung der Arbeit.

Mein besonderer Dank gilt den Herren Priv. Doz. Dr. J. Seifert, Dr. J. Ring und Dr. G. Lob für zahlreiche Ratschläge und Hilfe bei der Auswertung des vorliegenden Materials und für ihre Geduld bei manchen zähen Diskussionen.

Den behandelnden Ärzten und allen anderen, die mir bei der oft mühsamen Beschaffung der Unterlagen und Daten geholfen haben, danke ich vielmals, besonders Herrn Dr. J. Mertin, Herrn Dr. H. Angstwurm und Frau Dr. B. Brass.

Für technische Unterstützung danke ich Schwester Agnes Flaig, Fräulein J. Krumbach und Fräulein I. Hoffmann sowie den medizinisch - technischen Assistentinnen des Instituts.

LEBENS LAUF

14. Jan. 1947 in Altötting geboren als ältester Sohn von Dr. Martin Coulin und seiner Frau Elisabeth, geb. Schürch.
Aufgewachsen in Burghausen, 3 Geschwister.
- 1953 - 1957 Besuch der Volksschule in Burghausen
- 1957 - 1966 Besuch des Kurfürst Maximilian - Gymnasiums (humanistisches Gymnasium) in Burghausen
- Juni 1966 Reifeprüfung
- 1966 - 1968 Wehrdienst
- 1968 - 1971 Vorklinisches Studium an der Ludwig Maximilians - Universität in München, nat. wissenschaftliche Vorprüfung im SS 1969, ärztliche Vorprüfung im WS 1970/1
- 1971 - 1974 klinisches Studium an der Ludwig Maximilians-Universität in München, seit 1972 Mitarbeit am Institut für Chirurgische Forschung
- Frühj. 1974 ärztliche Prüfung
28. Juni 1974 Heirat mit Dr. Sonya Coulin, geb. Legat
- 1974 - 1975 Medizinalassistentenzeit an der Chirurgischen Abteilung des Städt. Krankenhauses Schwabmünchen, der Inneren Abteilung des Kreiskrankenhauses Landau/Isar und der Neurologischen Abteilung des Max-Planck-Instituts für Psychiatrie in München
- Jan. 1976 Approbation
- seit Jan. 1976 in der EEG-Abteilung des Max-Planck-Instituts für Psychiatrie in München tätig.

